



**Bestimmung peripherer Lipidstoffwechselparameter bei erstgradig  
Verwandten von Schizophrenen mittels Niacin-Patch-Test**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von **Sebastian Wilhelm Grunwald**

geboren am 6. März 1976 in Göttingen





<b>1</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Grundlagen .....</b>	<b>9</b>
2.1	Einleitung .....	9
2.2	Die Schizophrenie .....	12
2.2.1	<i>Epidemiologie.....</i>	<i>12</i>
2.2.2	<i>Erstmanifestation und Geschlechtsunterschiede.....</i>	<i>12</i>
2.2.3	<i>Symptome und Subtypen.....</i>	<i>13</i>
2.2.4	<i>Ätiologie und Pathogenese.....</i>	<i>13</i>
2.3	Personen mit erhöhtem genetischen Risiko für die Schizophrenie .....	16
2.4	Phospholipide und Schizophrenie .....	19
2.4.1	<i>Struktur der Phospholipide.....</i>	<i>19</i>
2.4.2	<i>Phospholipide in biologischen Membranen.....</i>	<i>20</i>
2.4.3	<i>Veränderungen der Phospholipidbiologie bei Schizophrenie.....</i>	<i>22</i>
2.5	Niacin-Patch-Test .....	25
<b>3</b>	<b>Problemstellung .....</b>	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>29</b>
4.1	Versuchspersonen.....	29
4.2	Ausschlusskriterien.....	30
4.3	Erfassung der Probandendaten .....	31
4.4	Niacin-Patch-Test mittels Reflexionsspektroskopie.....	31
4.4.1	<i>Spektroskopie.....</i>	<i>32</i>
4.4.2	<i>Testprotokoll modifiziert nach Ward et al. (1998) .....</i>	<i>32</i>
4.5	Bearbeitung der Messdaten .....	34
4.6	Statistische Analyse.....	35
4.7	Material.....	37
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>38</b>
5.1	Charakterisierung der Stichprobe .....	38
5.2	Allgemeine Beobachtungen bezüglich der Hautreaktion .....	39
5.3	Ergebnisse der Varianzanalyse für Messwiederholungen.....	39
5.4	Geschlechtervergleich .....	41
5.4.1	<i>Gesamtstichprobe.....</i>	<i>41</i>
5.4.2	<i>Risikogruppe.....</i>	<i>43</i>

5.4.3	<i>Kontrollgruppe</i> .....	44
5.5	Korrelation der Rötungswerte mit dem Alter .....	46
5.6	Gruppenvergleich .....	48
5.6.1	<i>Gesamtstichprobe</i> .....	48
5.6.2	<i>Männliche Probanden</i> .....	49
5.6.3	<i>Weibliche Probanden</i> .....	52
5.7	Altersdifferenzierte Betrachtung des Gruppenvergleichs.....	54
<b>6</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>58</b>
6.1	Besprechung der Ergebnisse.....	58
6.1.1	<i>Einfluss der Niacinkonzentration und des Faktors Zeit auf die Hautreaktion</i> .....	58
6.1.2	<i>Einfluss von Nikotin- und Cannabiskonsum auf die Hautreaktion</i> .....	59
6.1.3	<i>Geschlechtsspezifische Unterschiede der Hautreaktion</i> .....	60
6.1.4	<i>Abhängigkeit der Hautreaktion vom Lebensalter</i> .....	62
6.1.5	<i>Gruppenspezifische Unterschiede der Hautreaktion</i> .....	63
6.2	Methodenkritik .....	66
6.2.1	<i>Stichprobe</i> .....	66
6.2.2	<i>Niacin-Patch-Test</i> .....	68
6.2.3	<i>Zusammenfassung</i> .....	70
6.3	Zusammenschau der Ergebnisse und Integration .....	71
6.4	Membranpathologie und Theorie der späten Hirnreifungsstörung.....	78
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerungen</b> .....	<b>81</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>83</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>94</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>95</b>
	<b>Anhang</b> .....	<b>96</b>
	Lebenslauf .....	96
	Danksagung .....	97
	Ehrenwörtliche Erklärung.....	98

## 1 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Personen mit (n=20) und ohne (n=22) erhöhtem genetischem Risiko für die Schizophrenie im Alter von 12 – 22 Jahren mit dem Niacin-Patch-Test untersucht.

Bei der Schizophrenie sind Membranphospholipidkomposition und -stoffwechsel häufig verändert und werden als biochemische Grundlage einer Hirnentwicklungsstörung diskutiert (Horrobin, 1998; Horrobin and Bennett, 1999). Der Niacin-Patch-Test beinhaltet die Provokation und Quantifizierung einer über Prostaglandin vermittelten Hautreaktion und bietet die Möglichkeit schnell und noninvasiv Einblick in den Phospholipidstoffwechsel zu nehmen. Wie mittlerweile in zahlreichen Studien bestätigt wurde, reagiert ein Teil der Schizophreniepatienten in diesem Test mit einer abgeschwächten Hautreaktion.

Es ist noch nicht geklärt, ob die Veränderungen im Membranstoffwechsel ein krankheitsassoziiertes Merkmal („state marker“) darstellen, oder als Ausdruck einer genetischen Disposition („trait marker“) für die Schizophrenie zu interpretieren sind.

Ausgehend von dieser Fragestellung untersuchten wir mit dem Niacin-Patch-Test eine gesunde Personengruppe mit erhöhtem genetischem Risiko für die Schizophrenie und eine nach Alter und Geschlecht parallelisierte genetisch unbelastete Kontrollgruppe. Gemäß unserer Arbeitshypothese, wonach die Membranpathologie genetisch determiniert ist, erwarteten wir bei den Risikoprobanden eine abgeschwächte Hautreaktion.

Die Ergebnisse unserer Stichprobe deckten in der Risikogruppe eine mit zunehmendem Probandenalter signifikante Reduktion der Niacinsensitivität auf. Im Gruppenvergleich zeigten sich im männl. Kollektiv signifikante Reaktionsunterschiede zwischen genetisch belasteten und unbelasteten Probanden. Eine altersdifferenzierte Analyse belegte, dass die Reaktion der > 16jährigen männl. Risikoprobanden besonders deutlich herabgesetzt war, während sich zwischen ≤ 16jährigen keine Gruppenunterschiede ergaben. Obwohl sich im weibl. Kollektiv keine signifikanten Gruppenunterschiede darstellten, deuten Unterschiede im zeitlichen Reaktionsverlauf und in der Streubreite der Messwerte auch hier auf eine schwächere Reaktion der >16jährigen Risikoprobandinnen hin.

Unsere Ergebnisse sprechen für eine genetische Grundlage der herabgesetzten Niacinsensitivität bei Schizophrenie. Somit könnte die verminderte Niacinsensitivität als „trait marker“ für die Erkrankung in Frage kommen. Die in der Literatur zuvor noch nicht beschriebene altersassoziierte Abnahme der Niacinsensitivität in der Risikogruppe und die

Beobachtung, dass sich erst zwischen den > 16jährigen Probanden Gruppenunterschiede ergaben, legen nahe, dass pathologische Mechanismen, welche die Niacinsensitivität herabsetzen, sich erst im Laufe der Adoleszenzentwicklung manifestieren.

Als mögliche Ursachen der Membranpathologie und der reduzierten Niacinsensitivität werden in der Literatur u.a. eine gesteigerte Aktivität der Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) oder erhöhter oxidativer Stress diskutiert (Horrobin and Bennett, 1999; Yao et al., 2001; Tavares et al., 2003). Ausgehend von diesen Annahmen deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass PLA<sub>2</sub>-Aktivität oder antioxidative Systeme als Ausdruck eines genetischen Defekts auch bei Personen mit erhöhtem genetischem Schizophrenierisiko gestört sind.

Unsere Annahme, wonach sich die Phospholipidpathologie bei Risikoprobanden erst während der Adoleszenzentwicklung manifestiert, lässt sich in Feinbergs (1982) Modell der Schizophreniegenese integrieren. Feinberg vermutet, dass pathologische Prozesse der Hirnentwicklung während der Adoleszenz zum Ausbruch der Schizophrenie führen. Gemäß Smythies (1998) und Horrobin (1998) stellt die Phospholipidpathologie ein Kennzeichen bzw. die Ursache dieser Hirnentwicklungsstörung dar.

Die von uns festgestellte Abnahme der Niacinsensitivität während der Adoleszenz deckt sich zeitlich mit der von Feinberg postulierten Pathologie der synaptischen Elimination. Demnach ist es möglich, dass die Abnahme der Niacinsensitivität pathologische Prozesse widerspiegelt, welche während der Adoleszenzentwicklung das Vulnerabilitätsniveau erhöhen.

Damit bestätigen unsere Ergebnisse die Bedeutung des Zeitraums der Adoleszenz für die Schizophreniegenese.

Unsere Ergebnisse sind unter dem Vorbehalt einer Gruppengröße von 20 Risikoprobanden zu bewerten und sollten durch eine größere Stichprobe unterlegt werden. Die kombinierte Anwendung anderer Methoden, wie die direkte Bestimmung des PUFA-Gehalts in Zellmembranen oder die Bestimmung der PLA<sub>2</sub>-Aktivität im Altersverlauf, ist unseres Erachtens viel versprechend für die weitere Untersuchung von adoleszenten Risikoprobanden.



## 2 Grundlagen

### 2.1 Einleitung

Die Schizophrenie ist eine schwere psychische Erkrankung aus dem Formenkreis der endogenen Psychosen. Im Mittelpunkt der Krankheit steht eine ausgeprägte Störung der Identität und des Umweltbezugs. Die häufig schwerwiegenden Einschränkungen der psychischen Gesundheit belasten außer den Erkrankten selbst auch Familienangehörige und das weitere soziale Umfeld. Auch über 100 Jahre nach der Erstbeschreibung der Krankheit durch Emil Kraepelin im Jahr 1896 sind die Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenie noch nicht ausreichend bekannt. Trotz der großen Fortschritte in der Psychopharmakotherapie und der sozialpsychiatrischen Versorgung ist die Erkrankung nicht heilbar, sind die Therapieerfolge für viele Patienten unbefriedigend und es besteht keine wirksame Prophylaxe. Somit steht die Schizophrenie weiterhin weltweit im Mittelpunkt der Arbeit zahlreicher Forschungsgruppen. Insbesondere die mit einer Frühmanifestation einhergehende ungünstige Prognose der Schizophrenie (Lay et al., 2000) unterstreicht aus Sicht der Kinder- und Jugendpsychiatrie die Relevanz der neurobiologischen Forschung.

Heute wird überwiegend von einer polyätiologischen Genese der Erkrankung ausgegangen, wonach neben genetischen Faktoren auch entwicklungsbedingte und Umweltfaktoren beschrieben werden, die eine erhöhte Vulnerabilität für die Schizophrenie bedingen. (Häfner, 2000a).

Eine biologische Richtung der Schizophrenieforschung sucht nach Veränderungen physiologischer Parameter bei Erkrankten und ihren genetischen Angehörigen. Finden sich diese Veränderungen gleichsam bei Patienten (unabhängig von deren momentanem Krankheitsstatus) und den genetisch Verwandten, können sie als Ausdruck der genetischen Disposition interpretiert werden.

Auf diese Weise hat sich neben der psychopathologischen eine biologisch intendierte Subgruppierung von Schizophreniepatienten entwickelt. Patienten, bei denen ein biologisches Merkmal gleichermaßen ausgeprägt ist, werden zu einem so genannten „Endophänotyp“ zusammengefasst. Die Definition ätiopathogenetisch einheitlicher Patientengruppen ermöglicht die Entwicklung neuer Therapiekonzepte und die Einschätzung des Erkrankungsrisikos von genetisch belasteten Personen.

Heute sind zahlreiche strukturelle, elektrophysiologische und biochemische Parameter bekannt, in denen sich schizophrene Patientengruppen von gesunden Personen unterscheiden.

Einige dieser Veränderungen, wie z.B. gestörtes „sensory gating“ und verminderte Niacinsensitivität, wurden auch bei gesunden Verwandten schizophrener Patienten gefunden, so dass für diese Parameter eine genetische Abweichung angenommen werden kann. (Copolov and Crook, 2000; Waldo et al., 2000).

Hinweise auf einen veränderten Phospholipidstoffwechsel bei Schizophrenie wurden in den letzten 15 Jahren in zahlreichen Forschungsgruppen mit verschiedenen Methoden repliziert und haben im Zusammenhang mit dem „neurodevelopmental concept“ der Schizophrenie gerade in letzter Zeit zunehmendes Interesse gewonnen. Heute werden Veränderungen im Phospholipidmetabolismus als biochemisches Substrat der Entwicklungshypothese der Schizophrenie angesehen (Horrobin, 1998; Horrobin and Bennett, 1999).

Der Niacin-Patch-Test ist eine Methode, um noninvasiv Einblick in den Stoffwechsel der Membranlipide zu gewinnen (Ward et al., 1998). Bei diesem, auch in der vorliegenden Arbeit benutzten Test wird mit Niacin (Vitamin B<sub>3</sub>) eine über Prostaglandin D<sub>2</sub> vermittelte Hautreaktion hervorgerufen. Da die Synthese der Prostaglandine direkt von der Stoffwechsellage der Membranlipide abhängt, können aus dem Testergebnis Informationen über gestörte Stoffwechselabläufe an Membranen abgeleitet werden. Hierbei wird von einer systemisch ausgebreiteten Störung ausgegangen.

Seit dem Beginn der 90iger Jahre gibt es inzwischen eine Vielzahl von Studien zum Phospholipidmetabolismus bei Schizophrenie, aus denen in der Zusammenschau eine solche Störung bei 30-50% der Schizophrenie-Patienten hervorgeht. Weniger gut untersucht sind dagegen Personen mit erhöhtem genetischem Risiko für die Schizophrenie (Risikoprobanden). Obwohl sich aus <sup>31</sup>P-MRS-Studien auch bei Risikoprobanden Hinweise auf einen Defekt des Membranlipidstoffwechsels ergeben (Klemm et al., 2001; Keshavan et al., 2003; Rzanny et al., 2003), sind die Ergebnisse von Untersuchungen mit dem Niacin-Patch-Test diesbezüglich widersprüchlich. (Waldo, 1999; Easton et al., 2000; Klemm et al., 2002; Nikolov et al., 2002).

Mit dieser Niacin-Test-Studie an einer Stichprobe junger Risikoprobanden und einer nach Geschlecht und Alter parallelisierten Kontrollgruppe widmen wir uns der Fragestellung, ob es sich bei der Störung des Phospholipidmetabolismus um ein rein krankheitsassoziiertes Merkmal („state marker“) oder um den Ausdruck der genetischen Disposition („trait marker“) für Schizophrenie handelt. Anknüpfend an die Vorergebnisse von Waldo (1999) gehen wir

von einer genetischen Disposition für die Membranstoffwechselstörung aus und erwarten im Niacin-Patch-Test bei Risikoprobanden eine herabgesetzte Hautreaktion.

Eine weitere Fragestellung ergibt sich aus dem Altersbereich unserer Stichprobe (12 - 22 Jahre). Das Jugendalter scheint für die Schizophreniegenese von besonderer Relevanz zu sein, da sich in dieser Zeitspanne wesentliche Vorgänge der Hirnentwicklung, wie Myelinisierungs- und Pruningprozesse (Remodulierung synaptischer Verbindungen), abspielen und gleichzeitig die psychosozialen Entwicklungsaufgaben und somit die kognitiven Anforderungen zunehmen. Ausgehend von ätiopathogenetischen Modellen, die eine „späte Hirnentwicklungsstörung“ als Ursache der Schizophrenie postulieren, vollziehen sich in diesem Lebensabschnitt die für die Schizophrenie wesentlichen Hirnentwicklungsschritte (Feinberg, 1982; Keshavan et al., 1994). Wenn die Dysfunktion im Lipidmetabolismus in einem direkten Zusammenhang mit der Schizophreniegenese steht (Horrobin, 1998), wäre zu erwarten, dass sich Veränderungen des Membranstoffwechsels insbesondere während der Adoleszenzentwicklung manifestieren.

Da in der Schizophrenieforschung dieser Altersbereich mit dem Niacin-Test noch nicht gesondert untersucht wurde, hat die vorliegende Untersuchung in dieser Hinsicht die Funktion einer Pilotstudie.

## 2.2 Die Schizophrenie

Das von Emil Kraepelin 1896 erstmals als „Dementia praecox“ beschriebene und von Eugen Bleuler 1911 mit dem Namen Schizophrenie bedachte psychische Syndrom entspricht einer episodisch auftretenden und unregelmäßig verlaufenden Erkrankung aus dem Kreis der endogenen Psychosen.

Die Symptomatik der Erkrankung kann in ihrer Ausprägung inter- und intraindividuell erheblich variieren, wobei praktisch alle psychischen Funktionen betroffen sein können. Gemeinsames Kennzeichen ist die Desintegration und Zersplitterung der Persönlichkeit in Bezug auf sich selbst und ihre Umwelt. Im Vordergrund der Symptomatik stehen Wahnvorstellungen und Sinnestäuschungen, Denkstörungen, Störungen des Ich-Erlebens, des Affekts, des Antriebs und der Psychomotorik (Tölle, 1999).

### 2.2.1 Epidemiologie

Mit einer Prävalenz von etwa 0,5% ist die schizophrene Störung eine der häufigsten Psychoseformen. Die Jahresinzidenz liegt bei ungefähr 0,05% und das Lebenszeitrisko an Schizophrenie zu erkranken beträgt ca. 1%. Die Schizophrenie kommt weltweit in allen Kulturen in stark übereinstimmender Häufigkeit vor, wobei die Ausprägung der Symptomatik von soziokulturellen Faktoren abhängig ist (Möller, 1995; Eaton, 1999).

### 2.2.2 Erstmanifestation und Geschlechtsunterschiede

Die Schizophrenie kann sich generell in jedem Lebensalter manifestieren, tritt aber bei Kindern und Greisen sehr selten auf. Die meisten Patienten erkranken zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Das Lebenszeitrisko ist für beide Geschlechter etwa gleich groß, allerdings bestehen bezüglich des Prädilektionsalters für den Erkrankungsbeginn deutliche Unterschiede, da Männer durchschnittlich 5 Jahre früher als Frauen erkranken (Häfner et al., 1991a).

Das Maximum der Erstmanifestation liegt bei Männern zwischen dem 20. und 24. Lebensjahr. Bei Frauen gibt es einen ersten Erkrankungsgipfel zwischen dem 25. und 29. Lebensjahr und einen zweiten Gipfel zwischen dem 45. und 49. Lebensjahr (Sartorius et al., 1986).

Auch die der Erstdiagnose vorausgehenden Prodromalsymptome sowie erste Positiv- (z.B. Beziehungs-, Verfolgungswahn, akustische Halluzinationen) und Negativsymptome (z.B. Verminderung von Bewegung, Sprache, Mimik, Antrieb, Initiative und Kreativität; affektive Verflachung) treten bei Männern einige Jahre früher auf als bei Frauen. Als mögliche Ursache für das spätere Erkranken der Frauen und den zweiten Manifestationsgipfel nach der

Menopause wird ein protektiver Effekt des Östrogens diskutiert (Häfner et al., 1991b, 1991c; Häfner et al., 1999; Gattaz et al., 1992; Gattaz et al., 1994; Häfner, 2000b; Könnecke et al., 2000).

Eine gewisse Sonderstellung nehmen die Fälle der Schizophrenie mit Manifestation im Kindes- und frühen Jugendalter ein. Insgesamt betrachtet manifestiert sich die Schizophrenie in diesem Alter nur sehr selten. Lediglich 4% der Gesamtfälle beginnen vor dem 14. Lebensjahr und nur 0,1 bis 1% vor dem 10. Lebensjahr. Die Frühmanifestationen der Schizophrenie nehmen meist einen schleichenden Verlauf und sind bzgl. der Prognose eher ungünstig. Dabei gilt: Je früher die Manifestation, desto schlechter die Prognose (Steinhausen, 2000).

### 2.2.3 Symptome und Subtypen

Die Diagnose „Schizophrenie“ wird anhand des psychopathologischen Befunds und nach Ausschluss einer organisch begründbaren Psychose gestellt. Um die Schizophrenie in ihrer Symptomvielfalt zu systematisieren, wird in der klinischen Routine unter anderem das von Hughlings-Jackson (1887) begründete Prinzip der „Positiv-Negativ-Dichotomie“ psychopathologischer Phänomene angewendet. Dieses findet seinen Niederschlag in den entsprechenden Skalen von N. Andreasen. Überwiegen Symptome wie Affektverflachung und -starrheit, Anhedonie/sozialer Rückzug, Aufmerksamkeitsstörungen, Alogie, Abulie/Apathie, so spricht man von einer „negativen“ Schizophreniesymptomatik. Halluzinationen, Wahn, formale Denkstörungen und bizarres bzw. desorganisiertes Verhalten charakterisieren die „positive“ Schizophreniesymptomatik. Ein Zustand, in dem Symptome aus beiden Komplexen vorliegen, wird als „gemischte“ Schizophrenie bezeichnet (Andreasen and Olsen, 1982; Andreasen, 1985).

In den aktuellen Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM IV werden darüber hinaus folgende Subtypen unterschieden: Paranoid-halluzinatorische Schizophrenie (ICD-10 F20.0), katatone Schizophrenie (ICD-10 F20.2), hebephrene Schizophrenie (ICD-10 F20.1), Schizophrenia simplex (ICD-10 F20.6), undifferenzierte Schizophrenie (ICD-10 F20.3), postschizophrene Depression (ICD-10 F20.4) und schizophreses Residuum (ICD-10 F20.5) (Tölle, 1999).

### 2.2.4 Ätiologie und Pathogenese

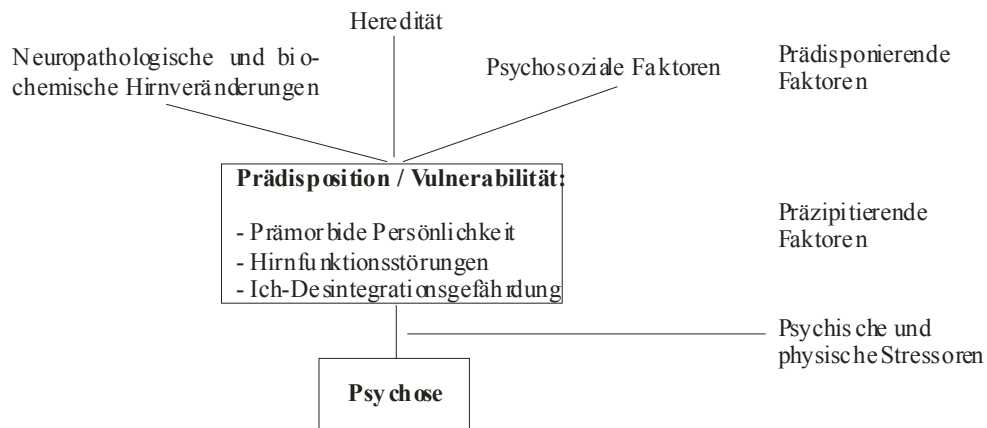
Man betrachtet die Schizophrenie heute als eine komplexe neurobiologische Erkrankung, der eine multifaktorielle Ätiopathogenese mit zentraler Bedeutung einer zumindest teilweise genetisch bedingten Vulnerabilität zugrunde liegt.

Die Annahme der genetischen Grundlage basiert auf Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien, aus denen klar hervorgeht, dass das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, eng mit dem Verwandtschaftsgrad zu einem erkrankten Familienmitglied korreliert (Häfner, 2000c).

Die Tatsache, dass es auf der Basis von Chromosomenanalysen bis heute nicht gelungen ist, ein einzelnes für die Schizophrenie charakteristisches Gen auszumachen, spricht für die Komplexität der Erkrankung auch auf der DNA-Ebene und legt eine unspezifische polygene Vermittlung nahe (Maier et al., 1999). Maier (1999) wirft in diesem Zusammenhang die Frage auf, ob unter der Diagnose Schizophrenie vielleicht unterschiedliche Krankheiten zusammengefasst werden, die in ihrer Ausprägung zwar alle die derzeit gültigen Diagnosekriterien erfüllen, aber auf unterschiedlichen Gendefekten beruhen. Mit dieser Annahme wären zumindest die mangelnden Erfolge bei der Suche nach einem charakteristischen „Schizophreniegen“ erklärbar. Aber auch ohne den Nachweis einer konkreten genetischen Läsion konnten verschiedene Modelle entwickelt werden, denen eine Wechselwirkung von biologischer Prädisposition und konfundierenden Umwelteinflüssen gemeinsam ist.

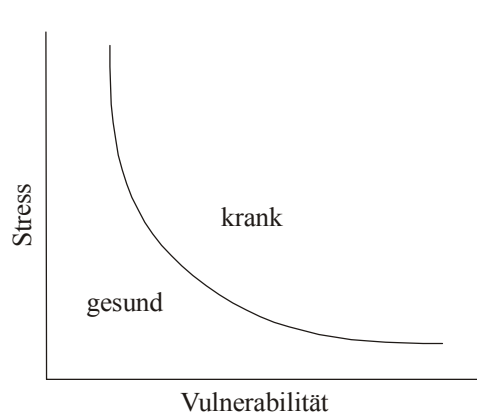
#### *Vulnerabilitäts-Stress-Modell*

Dass die molekularbiologische (oder genetische) Ebene zu Erklärung der Schizophrenie nicht ausreicht, ergibt sich aus den unvollständigen Konkordanzraten monozygoter Zwillinge. Die Erbanlage wird heute als bestimmender Faktor einer Disposition angesehen, zu der aber noch andere schädigende Einflüsse hinzutreten müssen, damit es zum Ausbruch der Erkrankung kommt. Diese Vorstellung entspricht dem von Zubin und Spring (1977) entwickelten „Vulnerabilitäts-Stress-Modell“ (Abb. 1 und 2). Demnach bestimmen neben der genetischen Belastung erworbene Komponenten (z.B. frühkindliche Hirnschädigung, Stress der Mutter während der Schwangerschaft, Infektionen) das Risiko des Individuums, die Krankheit zu entwickeln.



**Abb. 1** Multifaktorielle Ätiopathogenese der Schizophrenie / Vulnerabilitäts-Stress-Modell (modifiziert nach Möller, 1995)

Zusätzlich zu diesem prämorbidem Risiko bedarf es der Wirkung weiterer Stressoren (z.B. Interaktionen in komplexen Beziehungen, Bewältigung anspruchsvoller Aufgaben, intensive emotionale Beziehungen), zu deren Verarbeitung und Integration das Individuum nicht in der



Lage ist, damit es zum Ausbruch der Erkrankung kommt.

Somit kann es je nach „Vulnerabilitätsniveau“ und Stärke der Stressoren (Abb. 2) früher oder später zur Desintegration wichtiger mentaler Funktionen und dem Auftreten von Krankheitssymptomen kommen (Häfner, 2000a).

**Abb. 2** Vulnerabilitäts-Stress-Modell

### *Biologische Erklärungsmodelle und „Membran-Phospholipid-Hypothese“*

Neben der typischen Psychopathologie beobachtet man bei Schizophrenen Veränderungen verschiedener biologischer Parameter, die in unterschiedlichen pathophysiologischen Erklärungsmodellen ihren Niederschlag finden.

So finden sich neben Abweichungen der Hirnmorphologie (vergrößerte Liquorräume, vermindertes Hirngewicht etc.) und der Neurohistologie (z.B. verminderte Zelldichte in verschiedenen Hirnregionen, Migrationsstörungen, Dichte der Synapsen) auch Veränderungen der Neurobiochemie (Arnold, 1999; Bogerts et al., 1999; Stevens, 1999).

Die Ätiologie dieser Veränderungen ist bisher nicht eindeutig geklärt und Gegenstand lebhafter Diskussion. Der einen, bereits von Kraepelin (1896) vertretenen Vorstellung, wonach neurodegenerative Prozesse zu den beschriebenen morphologischen Abweichungen

führen, steht seit den 1980er Jahren des letzten Jahrhunderts die Auffassung gegenüber, dass der Schizophrenie eine Hirnentwicklungsstörung zugrunde liegt (Feinberg, 1982-1983; Murray and Lewis, 1987; Weinberger, 1987). Nachdem in den 1990er Jahren Befunde der Bildgebung auf eine mit der Krankheitsentwicklung einhergehende Progression der morphologischen Hirnveränderungen hinwiesen, gewann die Neurodegenerativhypothese erneut an Bedeutung (Review von Velakoulis et al., 2000). Vor dem Hintergrund, dass die aktuelle Befundlage sowohl die Hirnentwicklungs- als auch die Neurodegenerativ-Hypothese stützt, gewinnen nun integrative Erklärungsmodelle an Bedeutung, in denen von einer kontinuierlichen Fehlentwicklung mit dem Ergebnis einer Dysregulation kognitiver Funktionen unter Belastung ausgegangen wird (Woods, 1998; Lieberman, 1999).

Auf biochemischer Ebene sind Erklärungsmodelle etabliert, welche die Erkrankung mit einer Störung der Signaltransduktion der Transmitter- oder Rezeptorebene erklären. Neben der anfangs sehr dominierenden Hypothese einer zentralen dopaminergen Hyperaktivität (Carlsson, 1978) werden heute zusätzlich gestörte glutamaterge Transmissionen angenommen (Olney and Farber, 1995; Daikin, 1999; Häfner, 2000d).

Ein weiteres, von David F. Horrobin initiiertes Erklärungsmodell, die so genannte „Membran-Phospholipid-Hypothese“, erlangte in letzter Zeit besonderes Interesse, da es Rezeptormodelle, Befunde hirmorphologischer Veränderungen, Alters- und Geschlechtseinflüsse sowie motorische und kognitive Aspekte der Schizophrenie integriert (Horrobin et al., 1994; Horrobin, 1998; Horrobin and Bennett, 1999). Hierbei wird davon ausgegangen, dass eine regelrechte Funktion aller Transmitter- und Rezeptorsysteme einen intakten Auf- und Abbau von Membranphospholipiden voraussetzt. Als Ursache einer Störung im Phospholipidstoffwechsel bei Schizophrenie werden vermehrter oxidativer Stress und genetisch determinierte Fehlfunktionen von Schlüsselenzymen, z.B. PLA<sub>2</sub>, angenommen.

### 2.3 Personen mit erhöhtem genetischen Risiko für die Schizophrenie

Angehörige schizophrener Patienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko selbst an Schizophrenie zu erkranken. Beträgt das durchschnittliche Erkrankungsrisiko der Allgemeinbevölkerung etwa 1%, so steigt es bei Verwandten 2. Grades auf ca. 5% und bei Verwandten 1. Grades auf ca. 10%. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit von Kindern eines erkrankten Elternteils liegt zwischen 12-14%, diejenige für Geschwister von Betroffenen bei 8-10%. Sind beide Elternteile erkrankt, liegt die



Erkrankungswahrscheinlichkeit ihrer Kinder bei ungefähr 40% (Gottesmann, 1994; Möller, 1995).

Die familiär vermittelte Disposition für die Schizophrenie kann sich auch in weniger dramatischen, so genannten Spektrumstörungen manifestieren. Hierunter werden schizoaffective Störungen, schizotype Persönlichkeitsstörungen und andere Psychosen verstanden, welche der Schizophrenie hinsichtlich des Verlaufs und einiger Symptome ähnlich sind, aber nicht dasselbe Ausmaß erreichen. Diese Erkrankungen kommen bei Personen mit erhöhtem genetischem Schizophrenierisiko häufiger als in der Durchschnittsbevölkerung vor (Maier et al., 1999).

Bei gesunden Personen mit erhöhtem genetischen Risiko finden sich anatomische, physiologische, biochemische und neuropsychologische Parameter in ähnlicher Weise verändert wie bei schizophrenen Patienten (Copolov and Crook, 2000; Waldo et al., 2000). Obwohl die Befundlage in der aktuellen Literatur bezüglich dieser Parameter uneinheitlich und Gegenstand kontroverser Diskussion ist, werden an dieser Stelle einige Befunde kurz dargestellt:

Defizite der Aufmerksamkeit und der Gedächtnisleistung als Ausdruck der Störung kognitiver Funktionen kennzeichnen beispielsweise neuropsychologische Normabweichungen (Cosway et al., 2000; Michie et al., 2000).

Neurophysiologische Störungen äußern sich unter anderem in Defiziten der sensorischen Suppression (Waldo et al., 2000) oder in Abweichungen bestimmter Augenfolgebewegungen (Smooth Pursuit Eye Movements, kurz SPEM) (Lee and Williams, 2000).

Auch die bei Schizophrenen häufige Vergrößerung der Liquorräume (Staal et al., 2000) und ein vermindertes Hippocampusvolumen (Lawrie et al., 1999) konnten bei Risikopersonen gefunden werden.

Alterationen solcher Parameter werden, da sie bei Patienten während akuter psychotischer Episoden und in den dazwischen liegenden Phasen und bei Personen mit erhöhtem Schizophrenierisiko nachzuweisen sind, als Ausdruck einer genetischen Disposition für die Schizophrenie interpretiert. Solche Merkmale werden auch als „trait marker“ (trait = Anlage; marker = Markierung, Merkmal) bezeichnet. Veränderungen physiologischer Parameter, die nur in Assoziation mit der Krankheit selbst auftreten, werden als „state marker“ (state = Status) charakterisiert.

In Bezug auf die Membranlipidpathologie ist offen, ob es sich um ein krankheitsassoziiertes Phänomen („state marker“) oder um den Ausdruck einer genetischen Disposition für die

Schizophrenie („trait marker“) handelt. Zur Klärung dieser Frage wurden Personen mit erhöhtem genetischem Schizophrenierisiko auf Veränderungen des Membranlipid-metabolismus untersucht. Die Anzahl dieser Studien ist allerdings gering, und die Ergebnisse sind vorbehaltlich geringer Fallzahlen uneinheitlich. Allerdings weisen sowohl <sup>31</sup>P-MRS-Studien (Klemm et al., 2001; Rzanny et al., 2003) als auch erste Niacin-Untersuchungen (Waldo, 1999; Klemm et al., 2002; Nikolov et al., 2002) auf einen abweichenden Phospholipidstoffwechsel bei Personen mit genetischem Schizophrenierisiko hin.

Waldo (1999) untersuchte 10 Elternpaare von Patienten mit gestörter Niacinsensitivität und verzögertem Sensory Gating. Da fast alle Elternteile mit normalem Sensory Gating eine gestörte Niacin-Sensibilität aufwiesen, wurde eine krankheitsassoziierte Weitergabe der Niacin-Unempfindlichkeit an die erkrankten Kinder angenommen.

Nikolov et al. (2002) untersuchten Schizophrene und deren Eltern mit dem Niacin-Patch-Test. Die Tatsache, dass sich Patienten und ihre Eltern in der Hautreaktion nicht signifikant unterschieden, deutet auf eine reduzierte Niacinsensitivität bei den Risikoprobanden hin. Aufgrund fehlender gesunder Kontrollen ist aber keine definitive Aussage möglich.

Im Kontrast zu diesen Ergebnissen fanden Easton et al. (2000) in einer kleinen Stichprobe (Risikoprobanden n=5) eine im Vergleich zu Kontrollen stärker ausgeprägte Hautreaktion der Risikoprobanden.

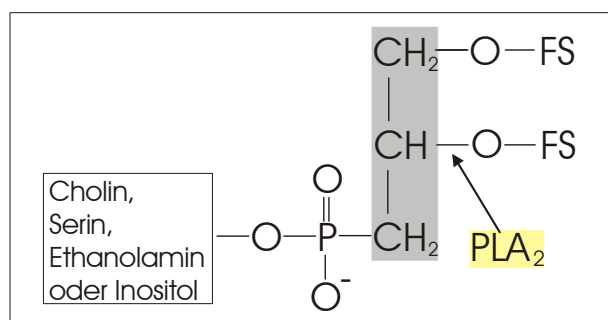
Erste Ergebnisse der eigenen Arbeitsgruppe gehen in ähnliche Richtung wie die von Waldo (1999). Die Hautreaktion auf Niacinstimulation war bei Risikoprobanden schwächer ausgeprägt, Signifikanzniveau wurde allerdings nicht erreicht (Klemm et al., 2002).

## 2.4 Phospholipide und Schizophrenie

Wesentliche Bedeutung für die Entwicklung der Phospholipidhypothese haben epidemiologische Studien zu Ernährungsgewohnheiten und Schizophrenie-Prävalenz: Christensen and Christensen, beschrieben bereits 1988 den Zusammenhang zwischen der Lipidzusammensetzung der Nahrung und dem Verlauf der Schizophrenie. Heute ist auch durch zahlreiche empirische und experimentelle Studien unterlegt, dass in Phospholipiden der Zellmembranen schizophrener Patienten signifikant geringere Mengen mehrfach ungesättigter Fettsäuren (**P**oly**u**nsaturated **F**atty **A**cids = PUFA) enthalten sind (Reviews von: Fenton et al., 2000; Berger et al., 2002). Ausgehend von diesen Befunden und der im Folgenden dargestellten Bedeutung der Membranlipide für alle membrangebundenen Informationsweitergabe- und Informationsverarbeitungsprozesse wurden viele Merkmale der Schizophrenie auf die Pathologie der Membranlipide zurückgeführt. Aus der Integration dieser Annahme mit früheren Transmitter- bzw. Rezeptormodellen resultierte die Membran-Phospholipidhypothese der Schizophrenie (Horrobin et al., 1994; Horrobin, 1998; Horrobin and Bennett, 1999).

### 2.4.1 Struktur der Phospholipide

Das Grundgerüst der Phospholipide (PL) wird vom Glycerol mit seinen drei C-Atomen gebildet (Abb. 3). An die ersten beiden Kohlenstoffatome, Sn1 und Sn2 bezeichnet, werden mittels des Enzyms Acyltransferase verschiedene langkettige Fettsäuren gebunden.

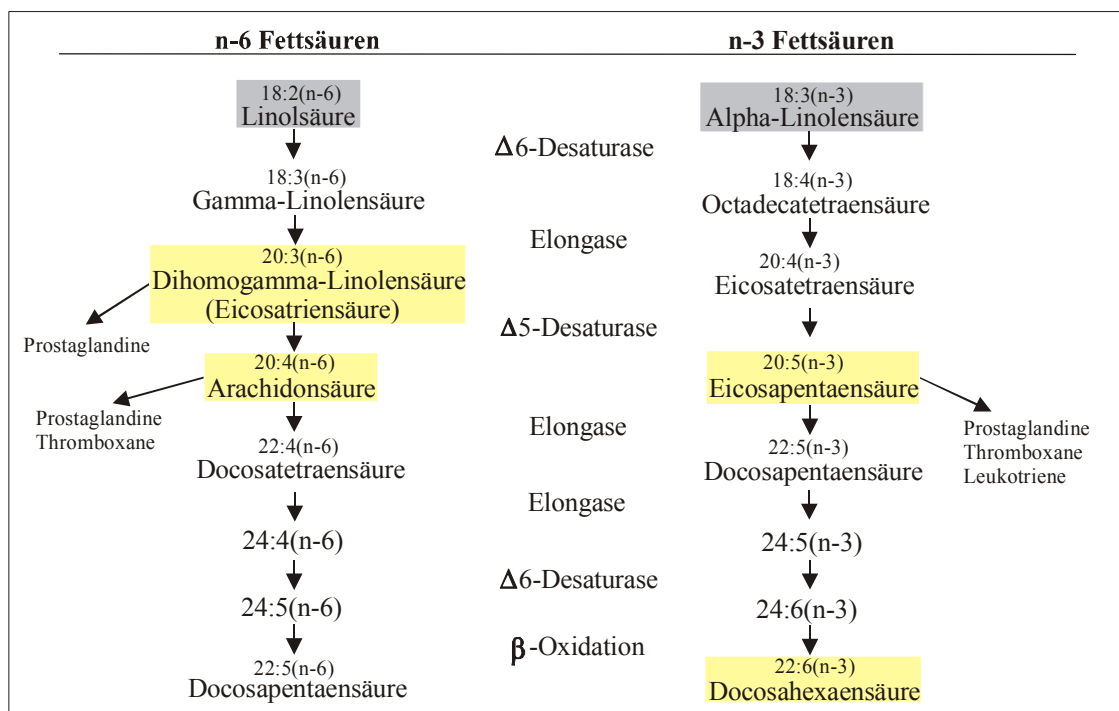


**Abb. 3** Struktur der Phospholipide und Angriffspunkt der Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>). Das Glycerolgerüst ist grau hinterlegt. FS = Fettsäure

Der Acylrest am zweiten C-Atom (Sn2) ist meist eine mehrfach ungesättigte Fettsäure (PUFA). An das dritte C-Atom (Sn3) sind über eine Phosphodiesterbindung kurzgekettige polare Verbindungen, wie z.B. Cholin, Serin, Ethanolamin oder Inositol, gekoppelt. Diese so genannte Kopfgruppe bildet den geladenen, hydrophilen Teil der Verbindung. Dagegen ist die

„Schwanzgruppe“ mit den beiden langkettigen Acylresten ungeladen und somit hydrophob. In wässriger Umgebung ordnen sich die Phospholipide aufgrund der Ladungsunterschiede in der für Membranen typischen Lipiddoppelschicht an.

Die an Sn2-Position gebundenen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) werden auch als essentielle Fettsäuren bezeichnet, da der menschliche Organismus sie nicht „de novo“ selbst synthetisieren kann. Sie werden entweder mit der Nahrung aufgenommen oder aus den Ausgangssubstanzen Linolsäure (n-6 Serie) und  $\alpha$ -Linolensäure (n-3 Serie) gebildet (Abb. 4). Der Ausdruck n-3 und n-6 Serie (Synonym: omega-3 und omega-6 Fettsäuren) beschreibt die Position der ersten Doppelbindung, gezählt ab dem Methylende der Verbindung. Der Terminus 20:4(n-6) kennzeichnet z.B. die Arachidonsäure und bedeutet, dass diese Verbindung 20 C-Atome mit 4 Doppelbindungen enthält (20:4). Die erste Doppelbindung befindet sich vom Methylende aus gezählt am 6. C-Atom (n-6) (Horrobin, 1998; Farooqui et al., 2000).



**Abb. 4** Synthesewege der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (FS). Grau hinterlegt: Essentielle FS; Gelb hinterlegt: Für Nervengewebe wichtige vielfach ungesättigte FS. „(n)“- Nomenklatur

#### 2.4.2 Phospholipide in biologischen Membranen

Phospholipide (PL) sind als Grundbausteine der Lipiddoppelschicht essentieller Bestandteil biologischer Membranen. Die variable Fettsäurezusammensetzung der PL beeinflusst neben physikochemischen Membraneigenschaften wie Fluidität und Stabilität (Yao and Reddy,

2002) auch die Funktion von membranassoziierten Proteinen (Farooqui et al., 2000). Des Weiteren funktionieren Spaltprodukte der PL als „second messenger“ oder dienen als Ausgangsstoffe für die Synthese von biologisch aktiven Mediatoren.

Innerhalb der Membranen sind die PL asymmetrisch verteilt. Mit einer PUFA verbundene PL zeigen eine Präferenz für die cytoplasmatische Membranseite und sind in hoher Konzentration um die Membranproteine angeordnet (Fenton et al., 2000). Diese unregelmäßige Verteilung ist für die intakte Membranfunktion unabdingbar, da Quartärstruktur, Funktion und Rezeptoraffinität der Membranproteine von der PUFA-Zusammensetzung der umgebenden PL abhängig sind (Lundbaek and Andersen, 1994; Delion et al., 1996). Für die Funktion zahlreicher Transmittersysteme, unter anderem für das dopaminerge System (Zimmer et al., 2000; Chalon et al., 2001), die cholinerge Signaltransduktion (Jones et al., 1997) und NMDA-Rezeptoren (Miller et al., 1992), konnte der Einfluss der PUFA nachgewiesen werden.

Die PUFA-Spaltprodukte Diacylglycerin und Inositoltriphosphat wirken als „second messenger“ bei der intra- und interzellulären Signaltransduktion (Vance, 1999). Die von der Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) freigesetzte Arachidonsäure moduliert Ionenkanäle, reguliert die Aktivität von Proteinkinasen, der Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase (Farooqui et al., 2000) und inhibiert die Wiederaufnahme von Glutamat in Astrocyten (Volterra et al., 1994).

Des Weiteren sind die PUFA  $\gamma$ -Linolensäure, Arachidonsäure und Eicosapentaensäure Ausgangssubstanzen für die Synthese von Prostaglandinen, Leukotrienen und Thromboxanen. Diese unter dem Oberbegriff „Eicosanoide“ zusammengefassten amphiphilen Gewebshormone regulieren lokal zahlreiche Zell- und Organfunktionen (Horrobin, 1998; Vance, 1999).

In neuronalen PL ist der Anteil bestimmter PUFA außerordentlich groß und besitzt Bedeutung für Hirnentwicklung, Neurodegeneration und Verhaltensbiologie (Uauy et al., 2001; Berger et al., 2002; Helland et al., 2003). Als besonders bedeutsam haben sich die Dihomogammalinolensäure (DGLA), die Arachidonsäure (AA), die Eicosapentaensäure (EPA) und die Docosahexaensäure (DHA) herausgestellt. Da eine Synthese dieser Fettsäuren aus der Linol- bzw.  $\alpha$ -Linolensäure (Abb. 4) im Nervengewebe nicht möglich ist, werden sie aus dem Gastrointestinaltrakt ins Gehirn transportiert und dort in die Phospholipide eingebaut. DGLA, AA, EPA und DHA machen alleine 15–30 % des Trockengewichts von Neuronal- und Retinalgewebe aus, davon sind alleine 80–90 % AA und DHA (Horrobin, 1998). Die

höchsten Konzentrationen von AA und DHA finden sich bei Nervenzellen in den synaptosomalen Membrananteilen (Breckenridge et al., 1972; Sun and Sun, 1972). Diesen hohen quantitativen Anteilen entspricht die große Bedeutung der PUFA für die normale Entwicklung des Nervensystems. Neben ihrer wichtigen Rolle beim Aufbau der Nervenzellmembranen, beeinflussen sie auf der Transkriptionsebene auch die Genexpression (Uauy et al., 2001).

Entsprechend dieser grundlagentheoretischen Erkenntnissen unterstreichen die Ergebnisse prospektiver Ernährungsstudien mit früh- und termingerecht geborenen Säuglingen die Bedeutung der PUFA für die normale Hirnentwicklung (Salem et al., 2001).

#### 2.4.3 Veränderungen der Phospholipidbiologie bei Schizophrenie

Seit den epidemiologischen Arbeiten von Christensen and Christensen (1988) haben sich verschiedene wissenschaftliche Zugangswege zum PL-Metabolismus etabliert. Die entsprechenden Ergebnisse bei Schizophrenie werden nachfolgend kurz referiert:

##### *Membrananalysen*

Studien zum PUFA-Gehalt in Zellmembranen (Erythrozyten, Thrombozyten, Fibroblasten) von Schizophreniepatienten deckten einen verminderten Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren bei kompensatorisch erhöhtem Gehalt gesättigter Fettsäuren auf (Review: Fenton et al., 2000). Da die PUFA-Zusammensetzung peripherer Zellmembranen im Tierversuch mit der von Nervenzellmembranen korreliert (Carlson, 1986; Connor et al., 1990; Connor, 1993; Makrides et al., 1994; Lim, 2000), kann von einer ähnlichen Membranpathologie wie in peripheren Zellen auch in neuronalen Membranen ausgegangen werden.

Dieser Annahme entsprechen die Ergebnisse der Postmortem-Studien von Horrobin et al. (1991) und Yao et al. (2000), die bei Erkrankten im Frontalhirn bzw. im Ncl. caudatus eine signifikante PUFA-Reduktion nachweisen konnten. Auch die Ergebnisse einer kombinierten Untersuchung mittels  $^{31}\text{P}$ -Magnet-Resonanz-Spektroskopie ( $^{31}\text{P}$ -MRS) des Schädels und der Membranuntersuchungen von Erythrozyten deuteten auf den Zusammenhang der Phospholipidzusammensetzung von Nervenzell- und peripheren Zellmembranen hin (Yao et al., 2002).

##### *Niacin-Sensitivität*

Mit dem Niacin-Test wird eine über Prostaglandin  $\text{D}_2$  vermittelte Rötungsreaktion der Haut untersucht. Da die Hautreaktion mit der PUFA-Konzentration der Membranlipide assoziiert

ist, kann so indirekt auf den Gehalt essentieller Fettsäuren in biologischen Membranen geschlossen werden (Glen et al., 1996).

Als erster beobachtete Hoffer (1969) bei Schizophrenen nach oraler Niacinapplikation eine abgeschwächte oder ausbleibende Hautrötung. Darüber hinaus beobachtete Horrobin (1980b), dass der Grad der Hautreaktion mit der Psychopathologie korreliert. Sowohl nach oraler (Rybakowski and Weterle, 1991; Glen et al., 1994; Hudson et al., 1997) als auch topischer (Ward et al., 1998; Shah et al., 2000; Smesny et al., 2001a) Niacin-Stimulation konnte eine verminderte Niacin-Sensitivität bei Schizophrenen mehrfach repliziert werden. In mehreren neueren Studien (Glen et al., 1996; Berger and McGorry, 2001; Smesny et al., 2003) fanden sich darüber hinaus Hinweise, dass verminderte Niacin-Sensitivität vor allem im Zusammenhang mit negativ-symptomatischen Verläufen auftritt.

Der Niacin-Test wird in den Kapiteln 2.5 und 4.4 genauer erklärt.

### *Enzymanalysen*

Die Enzymgruppe der Phospholipasen hat in der Membranbiologie eine Schlüsselfunktion, da sie die Zusammensetzung der Phospholipide reguliert und durch sie die Generierung von „second messengers“ gesteuert wird. Die Isoenzyme der Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>-Gruppe) katalysieren spezifisch an der Sn2-Position des Glycerolgerüsts die hydrolytische Freisetzung von Acylgruppen (z.B. Arachidonsäure) aus den Phospholipiden (Vance, 1999).

Die ersten wesentlichen klinischen Daten stammen aus der Gruppe um Gattaz. In mehreren Studien konnte eine gesteigerte Aktivität der PLA<sub>2</sub> an Plasma und Thrombozyten von Schizophreniepatienten nachgewiesen werden (Gattaz et al., 1987; 1990; 1995). Ross et al. (1997) kamen außerdem zu dem Ergebnis, dass es sich dabei um eine Ca<sup>2+</sup>-unabhängige PLA<sub>2</sub> handelt. Ausgehend von der zentralen Rolle der PLA<sub>2</sub> im Membranlipidstoffwechsel wird die gesteigerte Aktivität des Enzyms als ursächlicher Faktor für die Membranpathologie bei Schizophrenie diskutiert (Horrobin, 1998; Horrobin and Bennett, 1999).

### *<sup>31</sup>P-Magnet-Resonanz-Spektroskopie-Studien*

Die <sup>31</sup>P-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (<sup>31</sup>P-MRS) ist ein modernes bildgebendes Verfahren, mit dem noninvasiv in definierten Hirnregionen relative Molekülkonzentrationen bestimmter phosphathaltiger Verbindungen entlang ihrer Resonanzfrequenzen ermittelt werden können. Mit der <sup>31</sup>P-MRS lassen sich so auch die für die Phospholipidsynthese benötigten Phosphomonoester (PME) und die beim Phospholipidabbau anfallenden Phosphodiester (PDE) quantifizieren. Somit können mit dieser Methode in vivo Stoffwechselprozesse an Zellmembranen im Gehirn abgebildet werden.

<sup>31</sup>P-MRS-Studien zeigten Anfang der 1990er Jahre Veränderungen, die auf einen veränderten Membranstoffwechsel bei Schizophrenie hindeuten. Obwohl die Befundlage, wahrscheinlich mitbedingt durch methodische Unterschiede, nicht einheitlich ist, fanden sich in der Mehrzahl der Arbeiten erniedrigte Konzentrationen von PME, was als Ausdruck gestörter Membranaufbauprozesse interpretiert wird. Bezüglich der PDE ist die Befundlage ebenfalls uneinheitlich. Während Pettegrew et al. (1991) in einer Stichprobe neuroleptikafreier Ersterkrankter von erhöhten PDE-Werten berichteten, fanden Volz et al. (1998) bei chronisch Kranken und mit Antipsychotika behandelten Patienten erniedrigte PDE-Werte. In einer Untersuchung von Stanley et al. (1995) waren die PDE bei neuroleptikanaiven Ersterkrankten ebenfalls erhöht und bei chronisch Kranken unter Neuroleptikamedikation normal. In den Arbeiten, die erhöhte PDE-Werte zeigten, wurde dieser Befund als Ausdruck eines gesteigerten Membranabbaus interpretiert. Neben dem Einfluss von Krankheitsdauer und Neuroleptikamedikation auf den Membranstoffwechsel werden die differierenden Ergebnisse durch methodische Abweichungen (Zielvolumen, Messzeit, Aufnahmesequenzen, Spulenform, Auswertungsverfahren) erklärt (Riehemann et al., 2000; Fukuzako, 2001; Klemm et al., 2001b; Malhi et al., 2002).

Keshavan et al. (1991) fanden bei einem Schizophreniepatienten bereits vor Ausbruch der Erkrankung erniedrigte PME und erhöhte PDE. Daraus schließen die Autoren, dass die Membranveränderungen bereits im Vorfeld bzw. im Prodromalstadium der Erkrankung vorliegen.

### *Substitutionsstudien*

Ausgehend von dem nachgewiesenen PUFA-Mangel schizophrener Patienten wurde versucht, durch diätetische PUFA-Substitution einen positiven Therapieeffekt zu erzielen (Review von Fenton et al., 2000; Berger et al., 2002). Dabei waren vor allem Versuche mit omega-3-Fettsäuren erfolgreich, und die Verbesserung der Symptomatik (v.a. Negativsymptome) ging mit einem Anstieg der PUFA in Erythrozytenmembranen einher (Mellor et al., 1995; Laugharne et al., 1996; Peet et al., 1996; Emsley et al., 2002).

Die Ergebnisse aus verschiedenen methodischen Ansätzen deuten gleichermaßen auf einen dysregulierten Phospholipidauf- und -abbau bei Schizophrenie hin. Welche Bedeutung dieser Veränderung in der pathophysiologischen Entstehungskaskade der Schizophrenie zukommt, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Horrobin führt die Phospholipidpathologie und vorbekannte transmitterbasierte Hypothesen zu einem integrierten Konzept zusammen. Diese PL-Hypothese wird als biochemisches

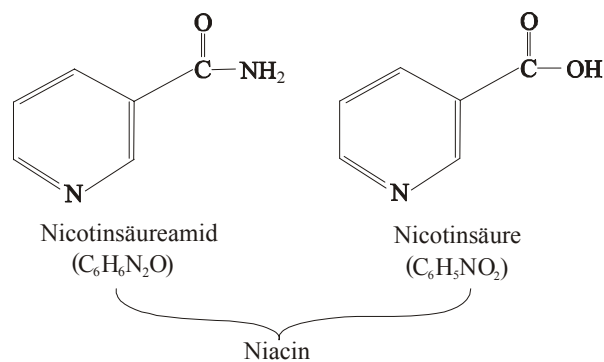


Korrelat des Entwicklungsmodells der Schizophrenie vorgeschlagen (Horrobin et al., 1994; Horrobin, 1998; Horrobin and Bennett, 1999).

## 2.5 Niacin-Patch-Test

Die topische Applikation des Vitamins Niacin (Vitamin B<sub>3</sub>) auf die Haut ruft am Reizort eine Hautrötung und häufig eine Ödembildung hervor. Der Niacin-Patch-Test beinhaltet die topische Applikation von Niacin und die Beurteilung der resultierenden Hautreaktion.

Chemisch verbirgt sich hinter dem Begriff Niacin ein Gemisch aus Nicotinsäure (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>) und Nicotinsäureamid (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>) (Abb. 5), welches im menschlichen Organismus als Bestandteil der Coenzyme NAD<sup>+</sup> (Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid) und NADP<sup>+</sup> (Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat) für vielfältige physiologische Prozesse von Bedeutung ist.



**Abb. 5:** Struktur- und Summenformel von Nicotinsäure und Nicotinsäureamid

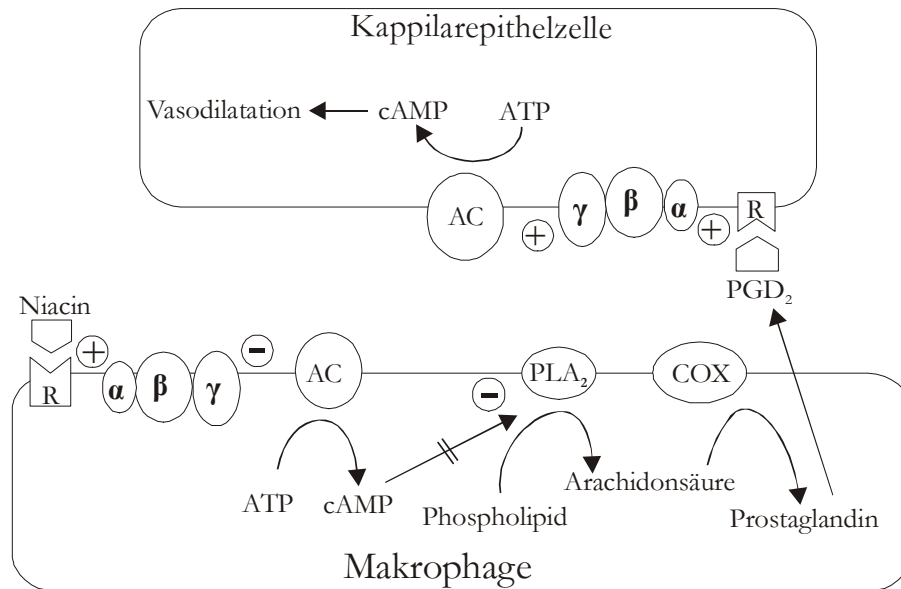
Die orale oder topische Applikation von Niacin bewirkt eine ausgeprägte Rötungsreaktion der Haut („niacin flush“). Obwohl die Flush-Reaktion seit Mitte des letzten Jahrhunderts bekannt ist (Illig, 1952), herrschte über die zugrunde liegenden Reaktionsmechanismen bis Ende der 1980er Jahre Unklarheit.

Im Tiermodell konnten Andersson et al. (1977) nachweisen, dass Prostaglandine bei der Niacin-Reaktion als Mediatoren funktionieren und über einen cAMP-Anstieg die glatten Gefäßmuskulzellen relaxieren und so eine Vasodilatation auslösen.

Die Studien von Morrow et al. (1989; 1992) dokumentieren einerseits, dass Prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) die Reaktion vermittelt und andererseits, dass die PGD<sub>2</sub>-Freisetzung in der Haut direkt am Ort der Niacinapplikation stattfindet. Da vor allem antigenpräsentierende Zellen PGD<sub>2</sub> synthetisieren (Urade et al., 1989), geht man heute davon aus, dass Langerhans-Zellen oder Hautmakrophagen die Substanz auf den Niacinreiz hin freisetzen. Diese Annahme findet

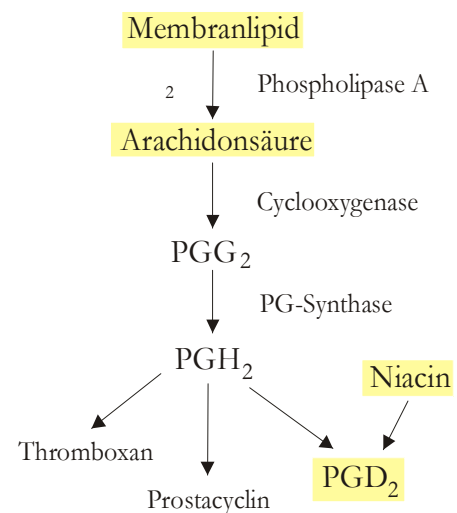
weitere Unterstützung durch die Untersuchungen von Lorenzen et al. (2002) zur Funktion eines G-Protein gekoppelten Niacin-Rezeptors auf Hautmakrophagen.

Obwohl die Reaktionsmechanismen noch nicht in allen Details bekannt sind, bietet das in Abb. 6 dargestellte Modell von Ward et al. (2001) eine mögliche Erklärung der Reaktion.



**Abb. 6** Signaltransduktion bei der niacininduzierten Vasodilatation nach Ward et al. (2001). Abkürzungen: R = Rezeptor;  $\alpha, \beta, \gamma$  = G-Proteinkomplex; ATP = Adenosin triphosphat; cAMP = cyclisches Adenosinmonophosphat; AC = Adenylatcyclase; PLA<sub>2</sub> = Phospholipase A<sub>2</sub>; COX = Cyclooxygenase; PGD<sub>2</sub> = Prostaglandin D<sub>2</sub>

Wie Abb. 7 modellhaft und vereinfacht darstellt, wird PGD<sub>2</sub> aus der in Membranlipiden gebundenen Arachidonsäure synthetisiert. Diesem Modell entsprechend konnten Glen et al. (1996) in ihrer Untersuchung an 126 an Schizophrenie Erkrankten nachweisen, dass die Hautreaktion im Niacin-Test abhängig vom Arachidonsäuregehalt der Membranlipide ist. Weiterhin steht die Hautreaktion auch in Zusammenhang mit der PLA<sub>2</sub>-Aktivität. Tavares et al. (2003) berichten, dass die abgeschwächte Niacinreaktion mit einer gesteigerten Aktivität der PLA<sub>2</sub> einhergeht. Dieser Zusammenhang wird durch einen aus der gesteigerten PLA<sub>2</sub>-Aktivität resultierenden Mangel an Arachidonsäure in den Phospholipiden erklärt.



**Abb. 7** Syntheseweg des PGD<sub>2</sub> mit beteiligten Enzymen

Entsprechend schwächen Hemmstoffe der Cyclooxygenase die Niacinreaktion deutlich ab (Jungnickel et al., 1997).

Nachdem in der Schizophrenieforschung zunächst ein oraler Niacin-Test angewendet wurde (Horrobin, 1980a), wird heute vor allem mit dem von Ward et. al. (1998) entwickelten topischen Niacin-Patch-Test gearbeitet, da dieser praktikabler und nebenwirkungsärmer ist.

Die Intensität der vasodilatativ bedingten Hautrötung wurde bisher mit unterschiedlichen Methoden quantifiziert. Neben der subjektiven Beurteilung mit visuellen Skalen (Ward et al., 1998; Berger and McGorry, 2001) wurden objektive Methoden wie die Messung des Temperaturanstiegs der Haut (Fiedler et al., 1986; Rybakowski and Weterle, 1991) oder die Bestimmung des Blutflusses mittels Photoplethysmographie (Wilson and Douglass, 1986) angewendet. Aufgrund der methodischen Heterogenität erlangte jedoch keines der bisherigen objektiven Verfahren klinische Bedeutung. Mit der Reflexionsspektroskopie wurde erstmals auch für die topische Testmethode ein objektives Beurteilungsverfahren eingeführt und für klinische Stichproben angewendet (Smesny et al., 2001a; Smesny et al., 2003).

### 3 Problemstellung

Vermindertes Ansprechen im Niacin-Test als Ausdruck einer Stoffwechselstörung wurde mehrfach bei Schizophreniepatienten nachgewiesen (Ward, 2000; Smesny et al., 2001a; Berger et al., 2002; Smesny et al., 2003).

Während die Ergebnisse von  $^{31}\text{P}$ -MRS-Studien auch bei gesunden Personen mit erhöhtem genetischen Schizophrenierisiko auf einen gestörten Membranlipidmetabolismus hindeuten (Klemm et al., 2001a; Keshavan et al., 2003; Rzanny et al., 2003), sind die Resultate von Niacinuntersuchungen diesbezüglich widersprüchlich (Waldo, 1999; Easton et al., 2000; Nikolov et al., 2002).

Gerade für die Risikobeurteilung ergab sich aber für den Niacin-Test ein breites klinisches Anwendungsfeld. Daher war es Ziel der Arbeit, der Frage nachzugehen, ob sich durch die Beurteilung der Niacinsensitivität eine genetische Belastung ableiten lässt. Ausgehend von der Annahme, dass die Stoffwechselstörung der Membranlipide genetisch bedingt ist, wäre im Niacintest eine abgeschwächte Reaktion der Risikoprobanden zu erwarten.

Theorien, wonach sich während der Adoleszenz die für die Schizophreniegenese pathogenetisch wesentlichen Entwicklungen (gestörtes Pruning) vollziehen (Feinberg, 1982-1983; Keshavan et al., 1994), werfen bezüglich der Niacinsensitivität eine weitere Fragestellung auf. Wenn, wie Horrobin (1998) vermutet, Veränderungen der Membranlipide die postulierten Störungen im Pruningprozess bedingen, ist die Untersuchung des Membranstoffwechsels in diesem Lebensalter von großem Interesse.

Untersuchungen zur Niacinsensitivität von adoleszenten Schizophreniepatienten oder Risikopersonen sind in der Literatur noch nicht beschrieben. Vor diesem Hintergrund und ausgehend von der Annahme, dass die Membranpathologie die Vulnerabilität für die Schizophrenie erhöht (Horrobin and Bennett, 1999), stellt sich die Frage, ob es bei Risikoprobanden während der Adoleszenz zu Veränderungen der Niacinsensitivität kommt.

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Versuchspersonen

In der vorliegenden Arbeit wurden Personen mit erhöhtem genetischem Risiko für Schizophrenie und nach Alter und Geschlecht parallelisierte Kontrollpersonen mit dem Niacintest untersucht.

In die Gruppe der Risikoprobanden (Risikogruppe) wurden Kinder und Geschwister von schizophrenen Patienten aufgenommen. Dabei handelte es sich um nichterkrankte Angehörige von Patienten, welche in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie oder der Klinik für Psychiatrie der FSU Jena stationär behandelt wurden.

Der zweiten Gruppe (Kontrollgruppe) wurden Probanden zugeteilt, die unter ihren Verwandten 1. und 2. Grades keine an Schizophrenie erkrankten sowie keine affektiv und essgestörten Angehörigen hatten (Kontrollprobanden). Risiko- und Kontrollprobanden wurden bezüglich Alter und Geschlecht parallelisiert.

Die Teilnahme an der Untersuchung war freiwillig und alle Versuchsteilnehmer erklärten nach umfassender schriftlicher und mündlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Versuchsteilnahme. Bei noch nicht volljährigen Probanden wurde die Einverständniserklärung der Eltern eingeholt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der FSU Jena befürwortet.

Die Niacinuntersuchung wurde als Teilprojekt des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Forschungsvorhabens über „Risikofaktoren der Schizophrenie“ durchgeführt.

Insgesamt nahmen 60 Probanden an der Untersuchung teil. Die Messergebnisse von 12 Personen mit einer Erkrankung aus dem Formenkreis der Atopie, von 3 Personen außerhalb des Altersrahmens, von einer Testteilnehmerin mit vorangegangener Einnahme eines Cyclooxygenase-Hemmstoffs und von einer Probandin mit allergischer Reaktion auf das Testpflaster wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die für die Datenanalyse geeignete Stichprobe umfasste somit 43 Probanden.

Die Kontrollgruppe enthielt insgesamt 23 Testteilnehmer. Die 11 weibl. und 12 männl. Probanden im Alter von 14 bis 21 Jahren (Mittelwert 17,2 Jahre) waren zum Untersuchungszeitpunkt klinisch gesund und standen nicht unter dem Einfluss von Medikamenten (Ausnahme: 2 Probandinnen mit Einnahme hormoneller Kontrazeptiva).

Insgesamt wurden 20 genetisch belastete Probanden (11 weibl., 9 männl.) im Alter von 13 bis 22 Jahren (Mittelwert 17,1 Jahre) untersucht und der Risikogruppe zugeordnet. Davon waren 14 Kinder und 6 Geschwister von Schizophreniepatienten.

Einige der Risikoprobanden befanden sich wegen psychischer Störungen in kinder- und jugendpsychiatrischer Behandlung, jedoch gab es weder bei Kontroll- noch bei Risikoprobanden Hinweise auf eine Erkrankung aus der ICD-10-Gruppe F1 (Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen), F2 (Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen), F3 (Affektive Störungen) und F50 (Essstörungen).

2 Risikoprobanden nahmen den selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor (SSRI) Citalopram und 4 Probandinnen hormonelle Kontrazeptiva ein.

Alle Testteilnehmer waren weißer Hautfarbe („kaukasische Rasse“).

#### 4.2 Ausschlusskriterien

##### *Atopie*

Bei Atopikern ist der Metabolismus der essentiellen Fettsäuren verändert. Im Vergleich zu Gesunden ist der Membranlipidgehalt an Arachidonsäure erniedrigt (Schäfer and Kragballe, 1991; Duchon and Bjorksten, 2001). Entsprechend ist auch die Niacinsensitivität bei Atopikern abgeschwächt oder im Sinne einer vasokonstriktiven Reaktion paradox (Illig, 1952; Uehara and Ofuji, 1977; Heyer et al., 1995). Die Messdaten von Personen mit Erkrankungen aus dem Formenkreis der Atopie (Neurodermitis, allergisches Asthma und allergische Rhinitis) wurden deshalb in der Auswertung nicht berücksichtigt.

##### *Ekzemerkrankungen*

Neben der atopischen Dermatitis definierten wir auch alle anderen ekzematösen Hautveränderungen als Ausschlusskriterium für die Testteilnahme. Zwar fanden wir in der Literatur nur für die Psoriasis Hinweise auf einen veränderten Arachidonsäurestoffwechsel (Ruzicka et al., 1986), aber eine veränderte Niacinreaktion bei anderen Ekzemformen war nicht sicher auszuschließen.

##### *Einnahme von Hemmstoffen der Cyclooxygenase*

Cyclooxygenase-Hemmstoffe (COX-Hemmer) wie die Acetylsalicylsäure (ASS) wirken durch eine Blockierung der Prostaglandinsynthese antiphlogistisch, antipyretisch und analgetisch, woraus sich das breite Indikationsspektrum und die hohe Anwendungshäufigkeit erklären. Bereits eine Dosis von 325mg Aspirin bewirkt eine signifikante Reduktion der Hautreaktion auf den Niacin-Reiz (Jungnickel et al., 1997). Probanden, die in den Tagen vor

der Untersuchung die Einnahme eines COX-Hemmers angaben, wurden nicht in die Arbeit einbezogen.

#### *Einnahme von steroidalen Medikamenten*

Ein weitere Medikamentengruppe, deren Einnahme als Ausschlusskriterium definiert wurde, waren die Glucocorticoide. Diese Wirkstoffe reduzieren die Prostaglandinsynthese, indem sie die Bildung der katalysierenden Enzyme Cyclooxygenase 2 und Phospholipase A<sub>2</sub> hemmen (Lüllmann et al., 1999a).

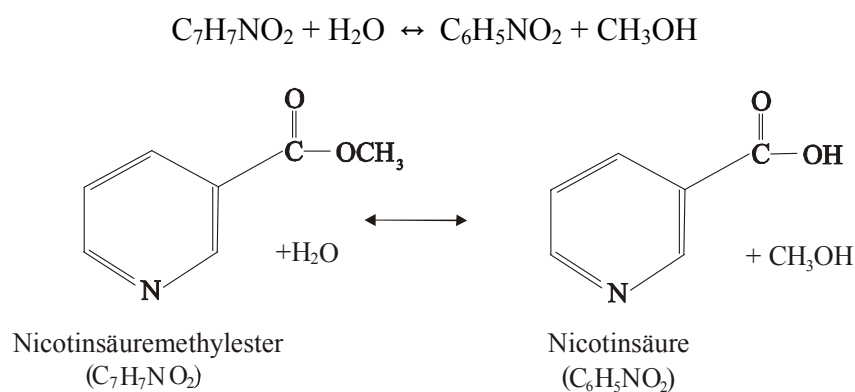
#### 4.3 Erfassung der Probandendaten

Bei allen Probanden wurde eine standardisierte Basisdokumentation erhoben. Die hier relevanten Daten bezogen sich auf die Erfassung von soziodemographischen Daten, somatischer Anamnese, Drogen- und Medikamenteneinnahme und Familienanamnese im Hinblick auf psychische, neurologische und internistische Erkrankungen.

#### 4.4 Niacin-Patch-Test mittels Reflexionsspektroskopie

In der Arbeitsgruppe von Smesny et al. (2001a) wurde eine objektive Niacin-Test-Methode entwickelt, bei der die Hautreaktion auf den topisch applizierten Niacinreiz mit einem Handspektrometer (spectro-pen<sup>®</sup>) quantifiziert wird.

Zur Herstellung der Niacinlösung diente ein Ester der Nicotinsäure, der Nicotinsäuremethylester (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>). Trotzdem kann der Begriff Niacin-Patch-Test beibehalten werden, da Ester in wässriger Lösung hydrolytisch gespalten werden und als Reaktionsprodukte eine Säure und ein Alkohol entstehen. Beim Nicotinsäuremethylester sind dies Methanol und Nicotinsäure (Niacin) (Abb. 8).

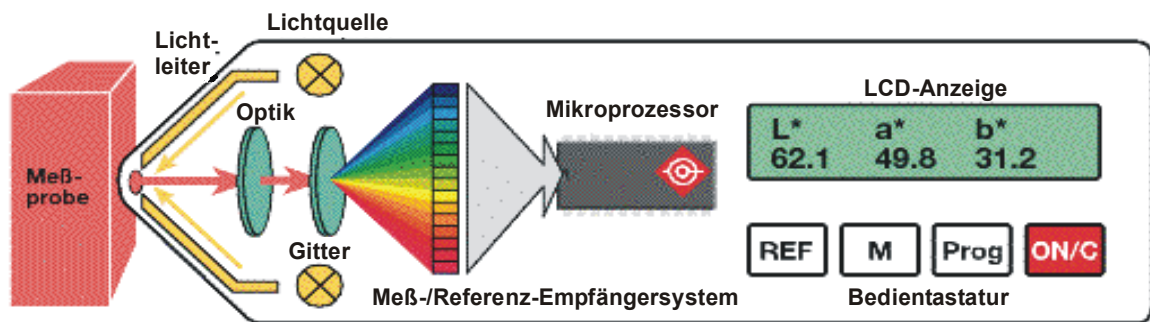


**Abb. 8:** Hydrolytische Reaktion des Nicotinsäureesters mit H<sub>2</sub>O

#### 4.4.1 Spektroskopie

Die Spektroskopie ist ein noninvasives optisches Messverfahren, mit dem untersucht werden kann, wie eine Oberfläche (in unserem Fall die menschliche Haut) die Eigenschaften des Lichts eines definierten Spektralbereichs verändert. Bei dem von uns verwendeten Verfahren der Reflexionsspektroskopie wurde also die Intensitätsverteilung des von der Haut reflektierten Lichts eines Spektralbereichs gemessen, welche uns Auskunft über die Hautfarbe gibt.

Unser Handmessgerät, dessen Aufbau in Abb. 9 schematisch dargestellt ist, nutzt als Lichtquelle eine polychromatische Wolframfadenlampe, die eine dem durchschnittlichen Tageslicht entsprechende Beleuchtung gewährleistet (Normlichtart D65). Das Empfängersystem erfasst den senkrecht von der Haut reflektierten Lichtanteil in einem Spektralbereich von 400 nm – 700 nm.



**Abb. 9** Aufbau des Reflexionsspektrometers „spectro-pen®“ (modifiziert nach Prospekt der Fa. Lange, Berlin)

Ein Gitterpolychromator (in der Abbildung mit „Gitter“ bezeichnet) fächert das auftreffende Licht zunächst auf, bevor es dann in spektralen Abschnitten von je 10 nm von einem Detektorsystem (Fotodioden) in elektrische Spannung umgewandelt wird. Die Höhe dieser Spannung ist ein Maß für die Intensität der auftreffenden Lichtimpulse. Von einem Mikroprozessor werden diese Spannungswerte ausgewertet, die entsprechenden Intensitätswerte im Display angezeigt und im Datenspeicher gesichert.

#### 4.4.2 Testprotokoll modifiziert nach Ward et al. (1998)

In dieser Studie wurde wässrige Niacinlösung in drei Konzentrationen (0,1 M; 0,01 M; 0,001 M) epikutan für 90 s auf die Volarseite des Unterarms aufgebracht und die resultierende Rötung in Zeitabständen von 3, 6, 9, 12 und 15 Minuten nach Applikationsbeginn mit dem Reflexionsspektrometer quantifiziert. Zur Applikation wurde ein Epikutantestpflaster



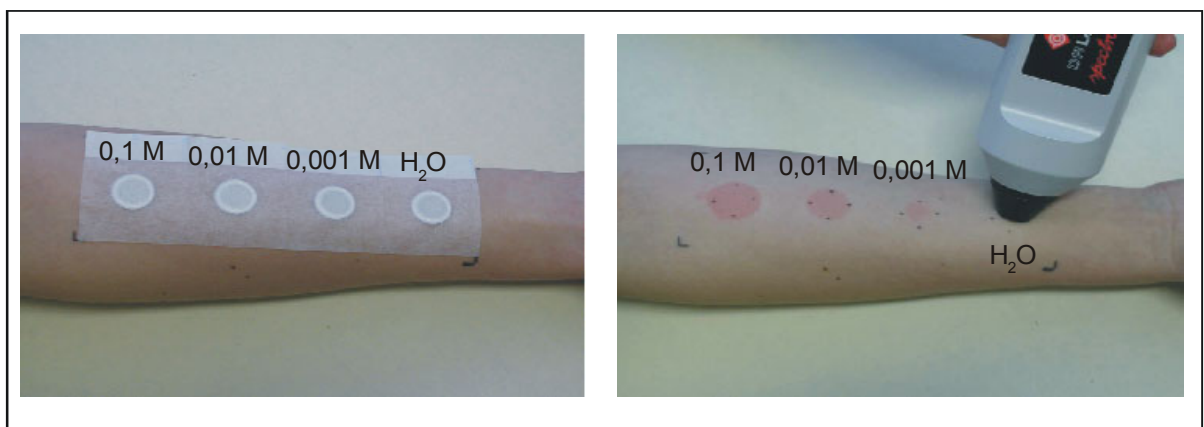
(Abb.10) mit vier Messkammern verwendet, die mit je 50 µl der Testlösungen und einer Kontrolle mit destilliertem Wasser gefüllt wurden.

Vor der Applikation der Testlösungen wurde als Referenzmessung 3x die Grundfarbe der Haut bestimmt. Alle Testmessungen wurden 3x wiederholt und gemittelt.

Sämtliche Untersuchungen wurden nachmittags zwischen 13.00 und 16.00 Uhr bei konstanten Raumtemperaturen durchgeführt. Die Niacinlösung und die Verdünnungsstufen wurden an jedem Versuchstag neu hergestellt und das Reflexionsspektrometer vor Beginn jeder Untersuchung gegen einen Weißstandard (LZM 224 / Standard Nr. 9622) kalibriert.

Zeitlicher Ablauf der Messung:

- Aufkleben einer dem Testpflaster entsprechenden Schablone auf die Volarseite des Unterarms; Markierung der Schablonenposition mit einem wasserlöslichen Filzstift und Durchführung der Referenzmessungen (3 Messungen pro Messfeld)
- Aufbringen der drei Niacin-Lösungen und des destillierten Wassers zu je 50 µl unter Verwendung einer Pipette auf die vier Kammern des Testpflasters
- Der Schablonenposition entsprechende Applikation des Testpflasters mit einer Applikationsdauer von 90 s (Abb. 10)
- Messung der Reflexionsspektren 3, 6, 9, 12 und 15 min nach Applikationsbeginn. Je Messpunkt wurden 3 Einzelmessungen durchgeführt (Abb. 10).

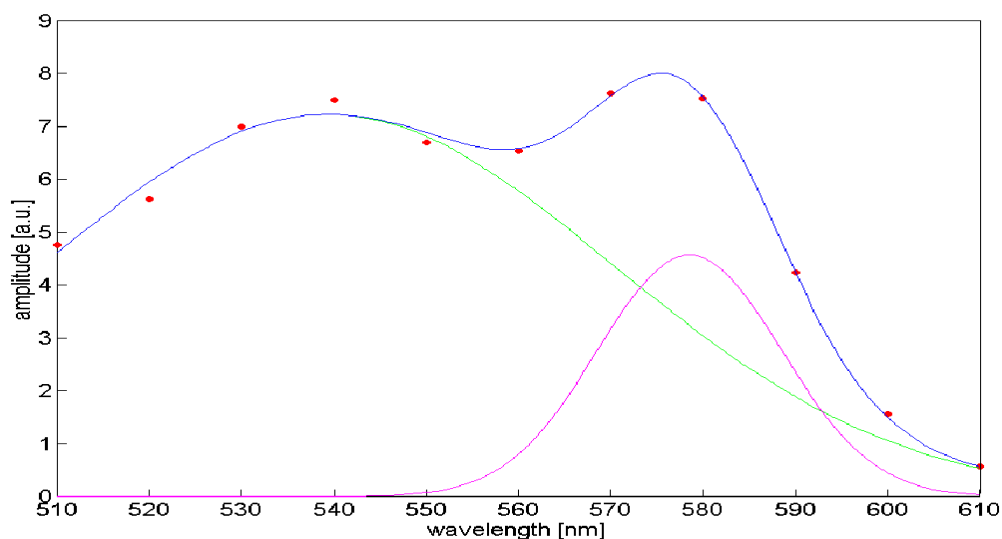


**Abb. 10** Applikation der Niacinlösung mittels Epikutantestpflaster bei einer Kontrollprobandin sowie Hautreaktion und Messung nach 9 Minuten.

#### 4.5 Bearbeitung der Messdaten

Im Anschluss an das Auslesen der Messdaten aus dem Speicher des „spectro-pen<sup>®</sup>“ in einen PC wurden die Datensätze mit dem von Smesny et al. (2001a) entwickelten Programm in mehreren Berechnungsschritten am Computer nachbearbeitet:

1. Bildung des Mittelwerts der jeweils drei Wiederholungsmessungen des Rohspektrums für jeden Messzeitpunkt und jede Niacin-Konzentration.
2. Die durch die Niacin-Stimulation bedingte Änderung der Hautfarbe wurde als Differenz zu der in der Referenzmessung erfassten individuellen Grundfarbe der Haut bestimmt.
3. Da der untersuchte Farbeffekt vor allem durch eine Durchblutungszunahme bedingt ist, wurde aus dem Differenzspektrum ein Spektralbereich von 510 nm bis 610 nm ausgeschnitten. In diesem Spektralbereich liegt der für die Absorptionsmaxima des oxygenierten Hämoglobins (HbO<sub>2</sub>) typische Doppelpeak (Maxima bei 542 nm und 577 nm).
4. Nach der Methode der kleinsten Quadrate wurde der HbO<sub>2</sub>-Doppelpeak durch Summation zweier Gaußfunktionen angepasst. Als Maß für die HbO<sub>2</sub>-Konzentration diente die Fläche unter der Gesamtkurve [gemessen in „arbitrary units“ (a.u.)] (Abb. 11). Das Integral der Kurve ist proportional zur HbO<sub>2</sub>-Konzentration und somit ein geeigneter Parameter um eine vasodilatationsbedingte Rötung zu quantifizieren. Zum besseren Verständnis wird im Folgenden der Begriff „Rötungswert“ synonym für „Fläche unter der Gesamtkurve“ verwendet.



**Abb. 11** Quantifizierung der Hautrötung durch Anpassung des HbO<sub>2</sub>-Doppelpeaks (542 nm und 577 nm). Fläche unter der blauen Kurve (Integral der Gesamtkurve) ist proportional zur HbO<sub>2</sub>-Konzentration (Grafik: Smesny et al., 2001).

Die beschriebenen Berechnungsschritte wurden vollständig von einem auf der Software "Mat-Lab<sup>®</sup>" basierenden Computerprogramm ausgeführt. Inklusive Datenübertragung aus dem Messgerät und Konvertierung des Datenformats lag die Bearbeitungszeit für einen Datensatz bei etwa 5 min.

Die weitere statistische Datenauswertung wurde mit den so gewonnenen Rötungswerten durchgeführt.

#### 4.6 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Daten erfolgte auf dem im Folgenden beschriebenen Weg unter Verwendung des Statistiksoftwareprogramms SPSS 10.13 (Statistical Package for the Social Sciences) (Brosius, 1998).

##### *Verteilung und Varianzhomogenität*

In einer Voruntersuchung prüften wir zunächst den Verteilungstyp der gemessenen Flächenwerte. Wir untersuchten so die definierten Voraussetzungen für die Anwendung verschiedener statistischer Verfahren, welche in bisherigen Arbeiten zur Analyse des Niacintests verwendet wurden. Durch die Analyse der Normalverteilung und der Varianzhomogenität der zu vergleichenden Stichproben konnte die Anwendbarkeit einer Varianzanalyse (**AN**alysis **Of** **VA**riance = ANOVA), des parametrischen *t*-Tests nach Student, des parameterfreien Mann-Whitney-*U*-Tests, der parametrischen Korrelation *r* nach Pearson und der parameterfreien Rangkorrelation *ρ* nach Spearman geprüft werden.

Die Prüfung auf Normalverteilung der Messdaten in den jeweiligen Stichproben wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test nach Lilliefors realisiert.

Zur Prüfung der Varianzhomogenität zogen wir den Levene-Test der Varianzgleichheit dem Bartlett-Test vor, da letzterer weniger empfindlich auf Abweichungen von der Normalverteilung reagiert (Sachs, 1992).

Parametrische Tests wie der *t*-Test nach Student und die ANOVA setzen sowohl Normalverteilung, als auch Varianzhomogenität der Messwerte voraus (Sachs, 1992). Aufgrund des relativ geringen Stichprobenumfangs haben wir bei der Datenanalyse soweit möglich mit nonparametrischen Testverfahren gearbeitet.

##### *Varianzanalyse*

Eine nonparametrische Varianzanalyse für Messwiederholungen ist nicht etabliert und in keinem Statistiksoftwareprogramm enthalten. In Ermangelung eines alternativen Modells

wurde trotz nicht durchgängig vorhandener Normalverteilung und Varianzgleichheit der zu vergleichenden Stichproben eine Varianzanalyse für Messwiederholungen (ANOVA) durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen den Rötungswerten und Einflussgrößen aufzudecken. Als Innersubjektfaktoren wurden *Niacinkonzentration* (0,1 M vs. 0,01 M vs. 0,001 M) und *Messzeitpunkte* (3 vs. 6 vs. 9 vs. 12 vs. 15 Minuten) und als Zwischensubjektfaktoren *Gruppe* (Risikogruppe vs. Kontrollgruppe) und *Geschlecht* definiert.

Der Einfluss der Faktoren Nikotin- und Cannabiskonsum sowie des Alters wurde anhand einer Kovarianzanalyse (ANOVA) untersucht.

#### *Gruppen- und Geschlechtsvergleich*

Die sich in der ANOVA andeutenden Interaktionen der Faktoren *Geschlecht* und *Gruppenzugehörigkeit* mit den Rötungswerten wurden mit dem parameterfreien *U*-Test nach Mann-Whitney genauer untersucht. Dieser Test basiert auf einer Rangwerteanalyse, gilt als das verteilungsfreie Gegenstück zum parametrischen *t*-Test und fordert weder normalverteilte Daten noch Varianzhomogenität der zu vergleichenden Stichproben. Trotzdem liegt die asymptotische Effizienz dieses Tests bei ca. 95% und hat somit eine ähnlich hohe Teststärke wie der *t*-Test (Sachs, 1992).

#### *Multiples Messproblem*

Wird ein Test mehrfach auf denselben Datenkörper angewendet, so steigt die Wahrscheinlichkeit, dass eines der Testergebnisse signifikant ausfällt (multiples Testproblem). Das Bonferroni-Verfahren bietet die Möglichkeit das Signifikanzniveau dieser steigenden Wahrscheinlichkeit anzupassen. Dabei wird das ursprüngliche Signifikanzniveau des entsprechenden Tests durch die Anzahl der durchgeführten Tests geteilt und das Resultat wird als das nun geltende Signifikanzniveau definiert (Sachs, 1992).

Obwohl in unserer Untersuchung bei jeder Testperson („Datenkörper“) mehrmals die Rötung der Haut gemessen wurde, entschieden wir uns gegen die Anwendung des Bonferroni-Verfahrens, da keine der Messungen unter gleichen Bedingungen (Messzeitpunkt, Niacinkonzentration) durchgeführt wurde und die Ausprägung der Hautreaktion sowohl von der Niacinkonzentration als auch vom Messzeitpunkt abhängig war. Damit wurden inhaltlich verschieden Sachverhalte erfasst, so dass eine Bonferroni-Korrektur nicht gerechtfertigt gewesen wäre.

### *Alterskorrelation*

Um den Alterseinfluss auf die Rötungswerte darzustellen, wurde für die Ergebnisse an allen Messpunkten eine Korrelationsanalyse der Faktoren *Rötung* und *Alter* durchgeführt. Als geeignetes Verfahren stellte sich die nonparametrische Rang-Korrelationsanalyse nach Spearman dar. Diese Methode setzt im Gegensatz zu Pearsons parametrischer Produktmoment-Korrelation keine binormal verteilten Grundgesamtheiten voraus und gewährleistet auch bei kleinen Stichprobenumfängen eine exakte Prüfung. Außerdem wird bei Spearmans  $\rho$  die Wirkung von Ausreißern abgeschwächt, welche beim Test nach Pearson den Korrelationskoeffizienten  $r$  stark beeinflussen kann (Bortz et al., 1990; Sachs, 1992).

### *Signifikanzniveau*

Als Signifikanzniveau definierten wir für alle statistischen Tests  $p \leq 0,05$ . In Grafiken und Tabellen wurde  $0,05 \geq p > 0,01$  mit (\*) und  $0,01 \geq p > 0,001$  mit (\*\*) gekennzeichnet.

## 4.7 Material

Nicotinsäuremethylester 99% ( $C_7H_7NO_2$ ) des Herstellers Sigma-Aldrich Chemie GmbH aus 89555 Steinheim, Deutschland wurde über die Klinikapotheke der FSU Jena bezogen.

Als Epikutantestpflaster wurde das Produkt „Finn Chamber on Scanpor, Large“ der Firma Epitest Ltd. Oy aus 04300 Tuusula, Finnland verwendet.

Das als Messgerät verwendete Reflexionsspektrometer „spectro-pen<sup>®</sup>“ der Firma Dr.Lange, Berlin ist eines der kleinsten kommerziell erhältlichen Geräte.

Technische Daten:

*Abmessungen:* 225 mm x 55 mm x 38 mm, *Gewicht:* 330 g, *genormte Messgeometrie:* 45° / 0° zirkulär, *Spektralbereich:* 400 nm – 700 nm in 10-nm-Schritten, *Messfläche:* Ø 5 mm, Gitterpolychromator, Normlichtart D65 / 10°, interner Messwertspeicher, serielle Schnittstelle für Datentransfer, *Messzeit pro Spektrum:* ca. 4s.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Charakterisierung der Stichprobe

Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien umfasste die Gesamtstichprobe 43 Probanden, darunter 21 männl. und 22 weibl. (Verhältnis männl. : weibl. = 0,95 : 1). Die Risikogruppe (n = 20) mit 9 männl. und 11 weibl. Probanden (Verhältnis männl. : weibl. = 0,82 : 1) war geringfügig kleiner als die Kontrollgruppe (n = 23) mit 12 männl. und 11 weibl. Testpersonen (Verhältnis männl. : weibl. = 1,1 : 1). Die Gruppengrößen und Altersmittelwerte mit Standardabweichung sind in Tab. 1 detailliert dargestellt.

**Tab. 1** Gruppengrößen und Durchschnittsalter  $\pm$  Standardabweichung (SD)

	gesamt		männlich		weiblich	
	n	Ø Alter	n	Ø Alter	n	Ø Alter
Gesamtstichprobe	43	17,2 $\pm$ 2,6	21	16,6 $\pm$ 2,6	22	17,7 $\pm$ 2,6
Risikogruppe	20	17,1 $\pm$ 2,9	9	16,3 $\pm$ 3,0	11	17,8 $\pm$ 2,8
Kontrollgruppe	23	17,2 $\pm$ 2,4	12	16,9 $\pm$ 2,4	11	17,5 $\pm$ 2,5

Der Medikamentenkonsum der Testteilnehmer beschränkte sich auf die Einnahme von Kontrazeptiva (Risikogruppe: n = 4; Kontrollgruppe: n = 3) und des SSRI Citalopram (2 x Risikoprobanten).

Etwa 1/3 der Teilnehmer (28 %) rauchte Zigaretten. Wesentlich geringer ausgeprägt war der Cannabis-Konsum (12 %). Das Ausmaß des Suchtmittelgebrauchs wurde nicht genau quantifiziert, aber die Cannabiskonsumanten gaben an, die Droge nur selten und in unregelmäßigen Abständen zu gebrauchen. Tab. 2 bietet einen Überblick bezüglich des Suchtmittelkonsums.

**Tab. 2** Nikotin- und Cannabiskonsum in den Untersuchungsgruppen getrennt nach Geschlecht

	gesamt			männlich			weiblich		
	n	Nikotin	Cannabis	n	Nikotin	Cannabis	n	Nikotin	Cannabis
Gesamtstichprobe	43	12	5	21	3	2	22	9	2
Risikogruppe	20	7	2	9	1	1	11	6	1
Kontrollgruppe	23	5	3	12	2	1	11	1	2

## 5.2 Allgemeine Beobachtungen bezüglich der Hautreaktion

Die Hautreaktion auf die Niacinstimulation war neben der Rötung durch ein Ödem charakterisiert. Selten wurde auch über Juckreiz berichtet. Ein weiteres Merkmal war die Mitreaktion der das Testfeld umgebenden Hautbereiche. In der folgenden Auflistung sind die Eigenschaften dieser Merkmale kurz zusammengefasst:

### a) Rötung

- i. Sättigungswert der Rötung
- ii. Zeitlicher Verlauf der Rötungsreaktion im Testareal (Beginn, Anstieg, Abfall der Rötung)

### b) Ödembildung

- i. Grad der Ödembildung und Ausbreitung im Testareal
- ii. Verhalten der Ödembildung über die Zeit

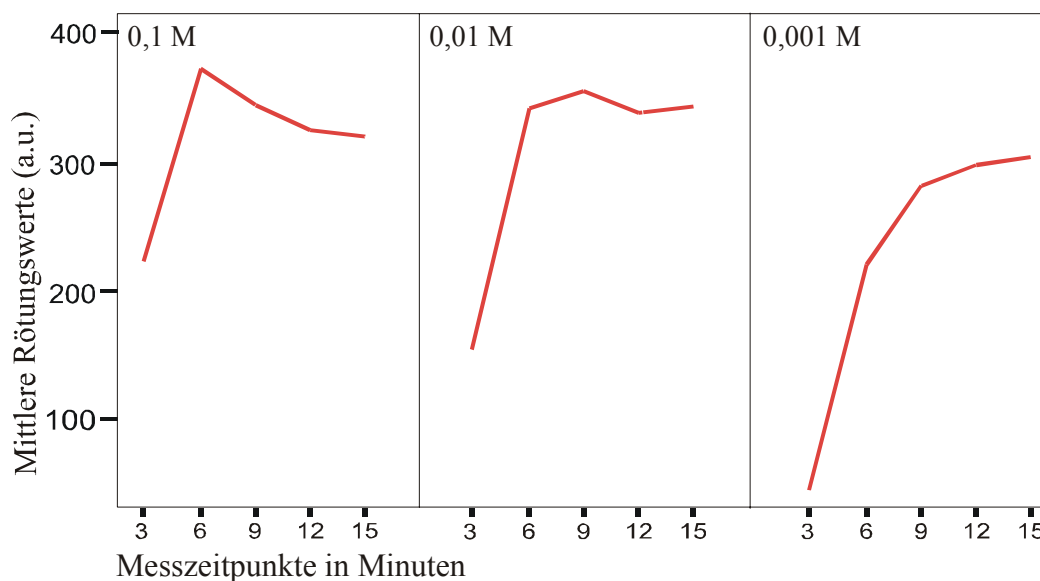
### c) Angrenzende Hautareale

- i. Grad der Reaktion (von keiner Mitreaktion bis hin zu ausgedehnter Rötung und Ödembildung)
- ii. Unterschiede in der Reaktion der Umgebung zu der Reaktion des Testareals („Paradoxe Reaktion“)

Ein Ödem, das insgesamt eher selten deutlich ausgeprägt war, beobachteten wir vor allem bei den weibl. Teilnehmern und an den Orten der beiden höheren Konzentrationen (0,1 M und 0,01 M). Es war zu beobachten, dass die Ödembildung mit einem Abblassen der Rötung einherging. Die Applikation der niedrigsten Niacinkonzentration bewirkte, wenn überhaupt, nur eine minimale Ödembildung und folglich war die Hautreaktion hier fast ausschließlich durch die Rötung charakterisiert.

## 5.3 Ergebnisse der Varianzanalyse für Messwiederholungen

Die Varianzanalyse für Messwiederholungen über alle Werte zeigte deutlich den Bezug der Rötungsintensität zur *Niacinkonzentration* ( $F = 12,940$ ;  $p > 0,001$ ) und zum *Messzeitpunkt* ( $F = 101,831$ ;  $p > 0,001$ ). Zur Veranschaulichung dieser Abhängigkeit sind in Abb. 12 die Rötungsmittelwerte der Gesamtstichprobe für die einzelnen Konzentrationen über die Zeit abgebildet.



**Abb. 12** Rötungsmittelwerte der Gesamtstichprobe bei einzelnen Konzentrationen und Messzeitpunkten

Je stärker die Niacinkonzentration, desto schneller und intensiver setzte die Reaktion ein und desto größer war das Reaktionsmaximum. Bei der höchsten Konzentration wurde bereits nach 6 Minuten das Maximum der Rötungsreaktion erreicht, bei der mittleren (0,01 M) nach 9 Minuten und bei der niedrigsten (0,001 M) stieg die Rötung parabelförmig über den gesamten Messzeitraum (15 Minuten) an.

Für die Faktorenpaare *Konzentration* \* *Geschlecht* ( $F = 1,450$   $p = 0,241$ ), *Konzentration* \* *Gruppe* ( $F = 0,355$ ;  $p = 0,702$ ), *Zeit* \* *Geschlecht* ( $F = 2,161$ ;  $p = 0,076$ ) und *Zeit* \* *Gruppe* ( $F = 0,385$ ;  $p = 0,819$ ) ergaben sich keine statistisch bedeutsamen Zusammenhänge.

Signifikante Interaktionen mit den Rötungswerten zeigten sich aber für die Kombinationen der Faktoren *Konzentration* \* *Geschlecht* \* *Proband* ( $F = 6,122$ ;  $p = 0,003$ ), *Zeit* \* *Geschlecht* \* *Proband* ( $F = 3,616$   $p = 0,008$ ) und *Konzentration* \* *Zeit* \* *Geschlecht* \* *Proband* ( $F = 3,602$ ;  $p = 0,001$ ).

In der Kovarianzanalyse ergab sich ein signifikanter Einfluss des Faktors *Alter* ( $F = 2,089$ ;  $p = 0,046$ ) auf die Rötungswerte. Dagegen hatten die Faktoren *Nikotinkonsum* ( $F = 0,938$ ;  $p = 0,539$ ) und *Cannabiskonsum* ( $F = 0,889$ ;  $p = 0,583$ ) keinen statistisch bedeutsamen Effekt.

Um die in den Varianzanalysen dargestellten Interaktionen genauer zu untersuchen, prüften wir die einzelnen Einflussgrößen mit dem *U*-Test nach Mann-Whitney. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in den Kapiteln 5.4 – 5.6 dargestellt.



## 5.4 Geschlechtervergleich

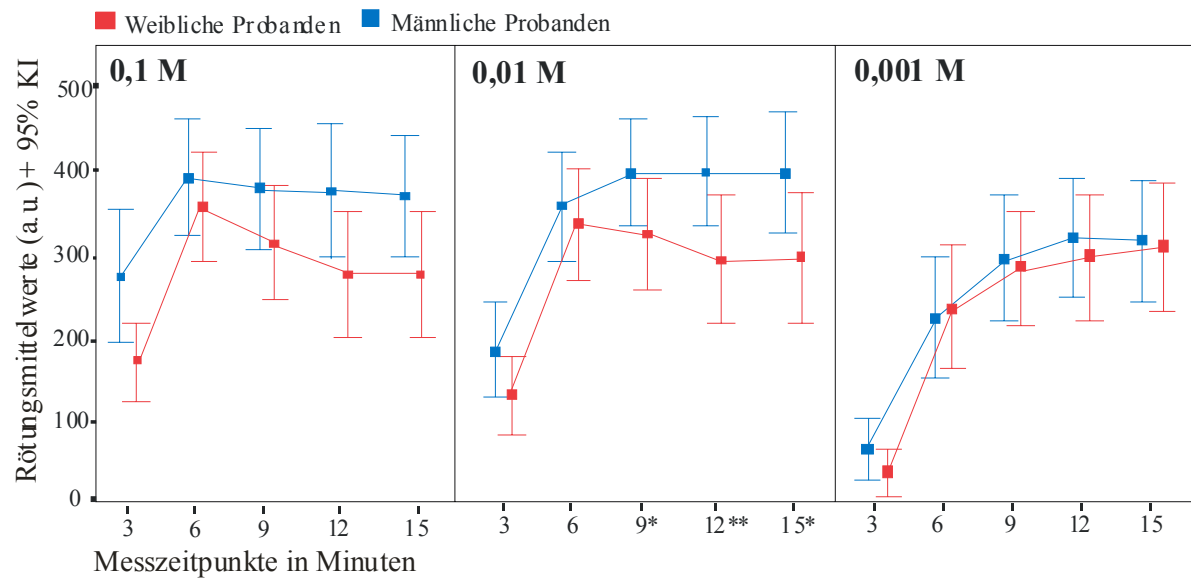
### 5.4.1 Gesamtstichprobe

Im Vergleich männl. und weibl. Probanden in der Gesamtstichprobe ergaben sich an drei Messpunkten bei 0,01 M für die Männer signifikant höhere Rötungswerte (Tab.3).

**Tab. 3** Geschlechtervergleich in der Gesamtstichprobe. Mittlere Rötungswerte mit Standardabweichung (SD) und p-Werten (*U*-Test)

Messzeitpunkt		3 min	6 min	9 min	12 min	15 min
<b>Niacinkonzentration 0,1 M</b>						
Männliche Probanden	Mittelwert	275,2	392,1	377,5	376,0	368,3
	SD	171,3	148,1	156,2	175,8	157,8
Weibliche Probanden	Mittelwert	176,1	356,6	315,3	277,8	276,4
	SD	105,7	148,9	149,5	167,6	164,9
Signifikanz	p	,076	,520	,269	,099	,053
<b>Niacinkonzentration 0,01 M</b>						
Männliche Probanden	Mittelwert	181,8	353,8	394,4	394,5	397,6
	SD	124,8	141,8	137,5	144,0	157,8
Weibliche Probanden	Mittelwert	129,1	333,1	320,8	288,8	295,7
	SD	105,0	148,8	151,0	170,0	176,7
Signifikanz	p	,126	,512	<b>,050</b>	<b>,009</b>	<b>,025</b>
<b>Niacinkonzentration 0,001 M</b>						
Männliche Probanden	Mittelwert	59,3	215,4	289,8	311,9	309,5
	SD	82,8	155,7	164,4	157,2	157,9
Weibliche Probanden	Mittelwert	30,9	226,9	277,6	287,9	301,1
	SD	63,3	166,9	154,3	168,4	171,6
Signifikanz	p	,313	,644	,884	,489	,923

Wie Abb. 13 zu entnehmen ist, unterschieden sich die Geschlechter bei 0,1 M und 0,01 M auch hinsichtlich des Verlaufsmusters der Rötungswerte. Während die Werte der männl. Probanden nach Erreichen des Höchstwerts auf dem Maximalniveau blieben, nahm die Rötungsintensität bei den Probandinnen wieder ab.



**Abb. 13** Mittlere Rötungswerte der Geschlechter in der Gesamtstichprobe mit 95% Konfidenzintervall (KI).

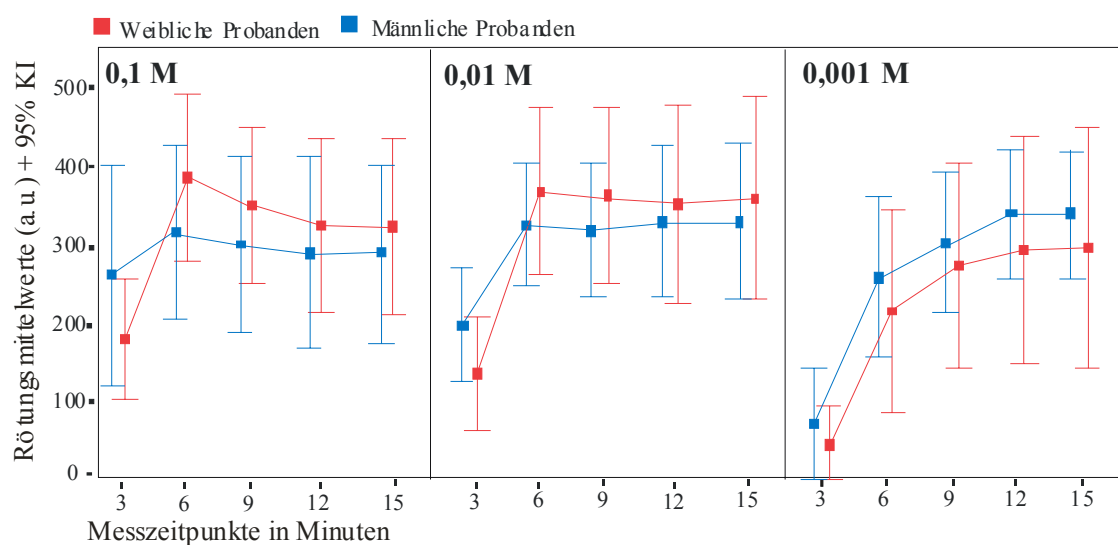
Besonders deutlich war dieser Verlaufsunterschied bei der mittleren Niacinkonzentration (0,01 M). Hier stiegen die Werte der männl. Personen bis  $t = 9$  min an, ohne dann wieder abzusinken, während die Werte der Probandinnen bei  $t = 6$  min ihr Maximum erreichten und dann, ähnlich wie bei 0,1 M, wieder abnehmen. An diesen Messpunkten ergaben sich in der Rangwerteanalyse die signifikanten Unterschiede.

### 5.4.2 Risikogruppe

In der Risikogruppe war kein signifikanter Geschlechtseinfluss auf die Rötungswerte nachweisbar (Tab. 4). Auch die in Abb. 14 dargestellten Verlaufsmuster der Rötungsreaktion waren bei männl. und weibl. Probanden ähnlich. Lediglich bei 0,1 M fielen die Werte der Probandinnen etwas steiler ab als die der männl. Testteilnehmer.

**Tab. 4** Geschlechtervergleich in der Risikogruppe. Mittlere Rötungswerte, Standardabweichung (SD) und p-Werte (U-Test)

Messzeitpunkt		3 min	6 min	9 min	12 min	15 min
<b>Niacinkonzentration 0,1 M</b>						
Männliche Probanden	Mittelwert	263,4	319,7	303,0	293,2	290,1
	SD	183,7	142,6	147,5	160,1	148,7
Weibliche Probanden	Mittelwert	182,5	388,1	353,9	329,7	326,1
	SD	114,7	161,9	150,3	168,5	168,0
Signifikanz	p	,710	,295	,331	,503	,552
<b>Niacinkonzentration 0,01 M</b>						
Männliche Probanden	Mittelwert	193,8	321,4	316,7	325,7	325,7
	SD	94,6	101,9	111,5	125,8	129,4
Weibliche Probanden	Mittelwert	131,6	364,5	360,1	348,6	356,1
	SD	107,7	161,2	169,4	190,4	191,4
Signifikanz	p	,201	,456	,766	,941	,882
<b>Niacinkonzentration 0,001 M</b>						
Männliche Probanden	Mittelwert	63,8	252,2	295,9	334,3	330,2
	SD	91,9	135,3	116,4	106,8	106,4
Weibliche Probanden	Mittelwert	38,7	209,4	268,2	288,8	288,8
	SD	73,1	188,8	193,4	214,4	227,9
Signifikanz	p	,656	,603	,603	,456	,552



**Abb. 14** Mittlere Rötungswerte der Geschlechter in der Risikogruppe mit 95% Konfidenzintervall.

### 5.4.3 Kontrollgruppe

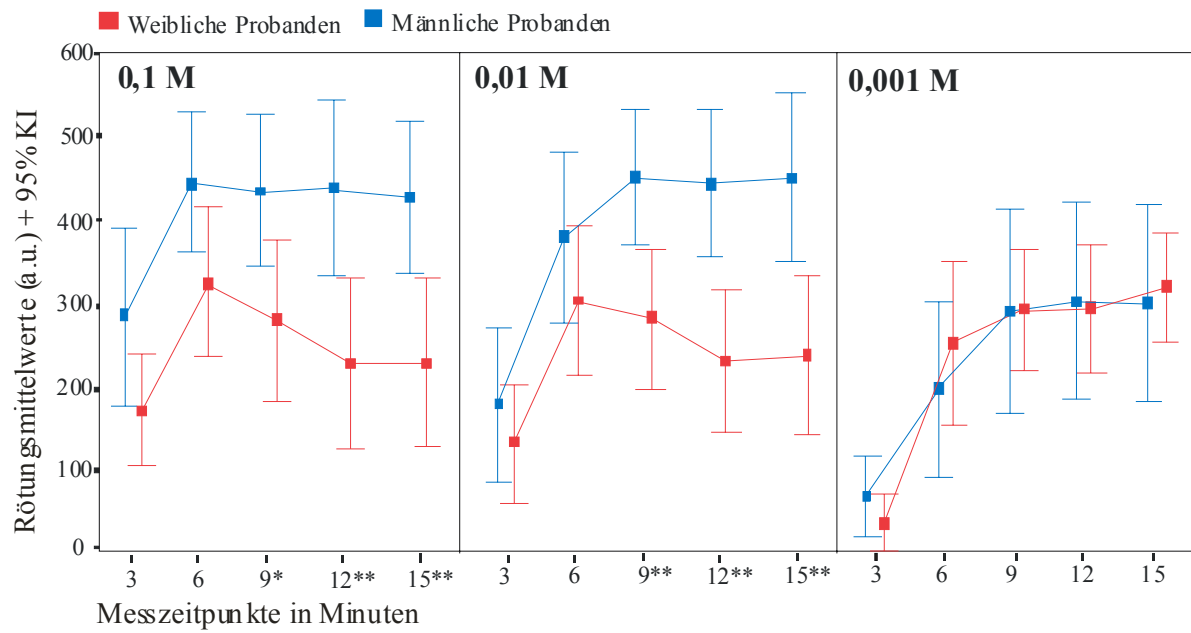
Zwischen den männl. und weibl. Kontrollprobanden ergaben sich deutliche Geschlechtsunterschiede. Bei 0,1 und 0,01 M Niacinkonzentration lag die Rötungsreaktion der männl. Teilnehmer an insgesamt sechs Messzeiten signifikant bzw. hoch signifikant über der weibl. Probanden (Tab. 5).

**Tab. 5** Geschlechtervergleich in der Kontrollgruppe. Mittlere Rötungswerte mit Standardabweichung (SD) und p-Werten (U-Test)

Messzeitpunkt		3 min	6 min	9 min	12 min	15 min
<b>Niacinkonzentration 0,1 M</b>						
Männliche Probanden	Mittelwert	284,1	446,3	433,4	438,0	426,9
	SD	169,2	132,6	143,6	166,7	1430
Weibliche Probanden	Mittelwert	169,6	325,0	276,7	225,9	226,6
	SD	101,1	134,7	145,1	156,9	153,2
Signifikanz	p	,069	,051	<b>,013</b>	<b>,007</b>	<b>,004</b>
<b>Niacinkonzentration 0,01 M</b>						
Männliche Probanden	Mittelwert	172,8	378,0	452,8	446,2	451,5
	SD	147,0	165,8	129,1	139,2	160,3
Weibliche Probanden	Mittelwert	126,6	301,6	281,5	229,1	235,4
	SD	107,4	135,5	125,7	128,9	144,6
Signifikanz	p	,379	,211	<b>,004</b>	<b>,001</b>	<b>,002</b>
<b>Niacinkonzentration 0,001 M</b>						
Männliche Probanden	Mittelwert	56,0	187,8	285,2	295,0	293,9
	SD	79,3	169,8	198,1	189,5	191,0
Weibliche Probanden	Mittelwert	23,1	244,5	287,0	286,9	313,4
	SD	54,1	148,9	111,4	116,6	97,6
Signifikanz	p	,449	,235	,880	,740	,880

Neben den signifikanten Unterschieden im U-Test differierte auch das Verlaufsmuster der Reaktion (Abb. 15) zwischen den Geschlechtern. Während die Werte der männl. Teilnehmer bei 0,1 M und 0,01 M nach Erreichen des Maximums das Niveau hielten, kam es bei den Probandinnen zu einer deutlichen Reduktion der Rötungsintensität. Wie schon bei der Betrachtung der Gesamtstichprobe zeigten sich erst mit dem Nachlassen der Rötungswerte bei den weibl. Probanden in der Rangwerteanalyse die signifikanten Unterschiede.

Bei der geringsten Konzentration war das Verlaufsmuster bei den Geschlechtern gleich und es ergaben sich im U-Test keine Gruppenunterschiede.



**Abb. 15** Mittlere Rötungswerte der Geschlechter in der Kontrollgruppe mit 95% Konfidenzintervall.

### 5.5 Korrelation der Rötungswerte mit dem Alter

Nachdem sich in der Kovarianzanalyse bereits eine signifikante Interaktion des Faktors *Alter* ( $F = 2,089$ ;  $p = 0,046$ ) mit den Rötungswerten darstellte, führten wir eine Rang-Korrelationsanalyse nach Spearman durch. So untersuchten wir die Altersabhängigkeit der Rötung an jedem einzelnen Messpunkt innerhalb der Kontrollgruppe und der Risikogruppe. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind den Tab. 6 und 7 zu entnehmen.

In der Kontrollgruppe waren kaum eindeutige Alterskorrelationen der Rötungswerte nachzuweisen. Bei 0,01 M / 3 Minuten war das Ergebnis signifikant und bei 0,001 M / 6, 9 und 12 Minuten wurde die Grenze der Signifikanz knapp verfehlt (Tab. 6). An diesen Messpunkten sprechen die Koeffizienten für eine schwach bis mittel ausgeprägte negative Alterskorrelation der Rötungswerte (Brosius, 1998).

**Tab. 6** Rangkorrelation der Rötungswerte mit dem Faktor *Alter* in der Kontrollgruppe (n = 23)

			3 min	6 min	9 min	12 min	15 min
0,1 M	ALTER	Korrelation	-,383	-,151	,077	,047	-,015
		Signifikanz	,072	,491	,728	,833	,946
0,01 M	ALTER	Korrelation	<b>-,422 *</b>	-,139	-,064	-,042	-,127
		Signifikanz	,045	,528	,772	,850	,562
0,001 M	ALTER	Korrelation	-,235	-,395	-,374	-,401	-,279
		Signifikanz	,281	,062	,079	,058	,198

Im Gegensatz zur Kontrollgruppe war bei den Risikoprobanden mit zunehmendem Alter eine ausgeprägte Abnahme der Rötungsreaktion festzustellen. An fast allen Messpunkten war die Hautrötung signifikant negativ mit dem Alter korreliert (Tab 4.7).

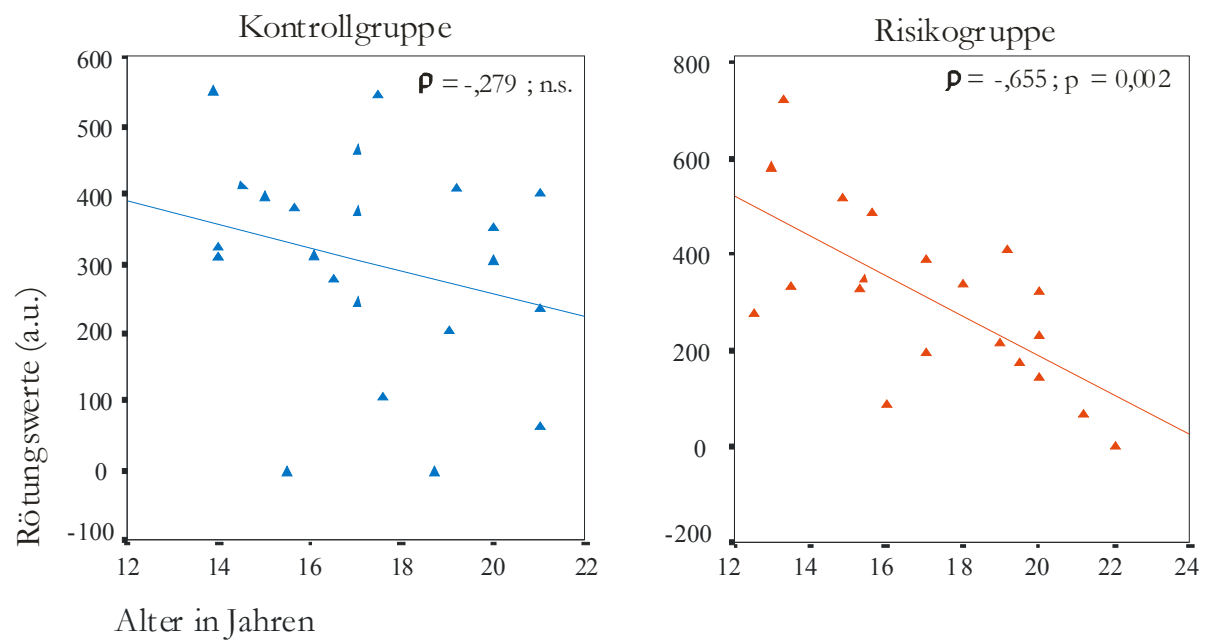
Am stärksten ausgebildet und mit der geringsten Fehlerwahrscheinlichkeit behaftet waren die Korrelationskoeffizienten bei 0,001 M und den Zeitpunkten 6, 9, 12 und 15 Minuten. Die Korrelationskoeffizienten deuten hier auf eine mittel bis stark ausgeprägte Abhängigkeit der Rötungsreaktion vom Alter hin.

**Tab. 7** Rangkorrelation der Rötungswerte mit dem Faktor *Alter* in der Risikogruppe (n = 20)

			3 min	6 min	9 min	12 min	15 min
0,1 M	ALTER	Korrelation	-,296	<b>-,463 *</b>	<b>-,480 *</b>	<b>-,472 *</b>	-,419
		Signifikanz	,205	,040	,032	,036	,066
0,01 M	ALTER	Korrelation	-,214	<b>-,564 **</b>	<b>-,566 **</b>	<b>-,486 *</b>	<b>-,488 *</b>
		Signifikanz	,366	,010	,009	,030	,029
0,001 M	ALTER	Korrelation	,072	<b>-,557 *</b>	<b>-,580 **</b>	<b>-,594 **</b>	<b>-,655 **</b>
		Signifikanz	,763	,011	,007	,006	,002

Zur Veranschaulichung sind die Alterskorrelationen der Rötungswerte in Abb. 16 anhand eines Streudiagramms für den Messpunkt 0,001 M / 15 min abgebildet.

0,001 M / 15 min



**Abb. 16** Streudiagramm der Rötungswerte in Abhängigkeit vom Probandenalter für den Messpunkt 0,001 M / 15 min.. Links: Kontrollprobanden, rechts: Risikoprobanden

## 5.6 Gruppenvergleich

In der Kovarianzanalyse für Messwiederholungen deuteten sich bereits Interaktionen der Rötungswerte mit den Faktorenkombinationen *Konzentration \* Geschlecht \* Proband* ( $F = 6,122$ ;  $p = 0,003$ ), *Zeit \* Geschlecht \* Proband* ( $F = 3,616$ ;  $p = ,0,008$ ) und *Konzentration \* Zeit \* Geschlecht \* Proband* ( $F = 3,602$ ;  $p = 0,001$ ) an.

Um den Einfluss des Faktors *Proband* (= Gruppenzugehörigkeit) herauszustellen, untersuchten wir mit dem *U*-Test sowohl in der Gesamtstichprobe, als auch isoliert bei den männl. bzw. weibl. Probanden den Einfluss der Gruppenzugehörigkeit (Risiko- vs. Kontrollgruppe) auf die Rötungswerte.

### 5.6.1 Gesamtstichprobe

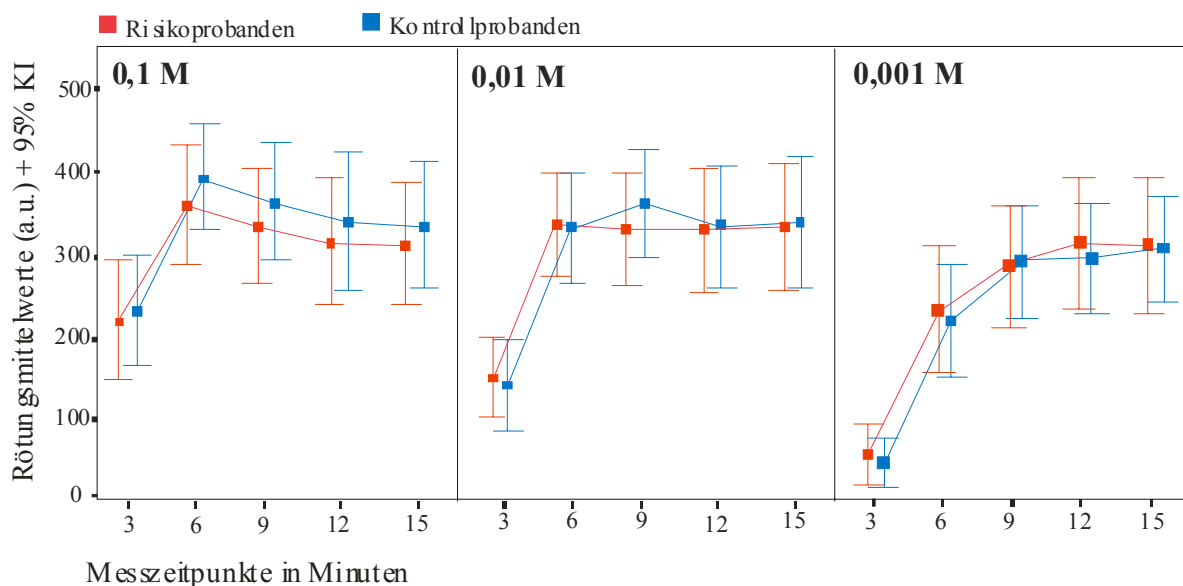
Beim Vergleich der Gesamtstichprobe ergaben sich im *U*-Test keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tab. 8).

**Tab. 8** Gruppenvergleich in der Gesamtstichprobe. Mittlere Rötungswerte mit Standardabweichung (SD) und p-Werte (*U*-Test)

Messzeitpunkt		3 min	6 min	9 min	12 min	15 min
<b>Niacinkonzentration 0,1 M</b>						
Risiko-probanden	Mittelwert	218,9	357,3	331,0	313,3	309,9
	SD	151,1	153,5	147,4	161,5	156,6
Kontroll-probanden	Mittelwert	229,4	388,3	358,5	336,6	331,1
	SD	149,6	144,5	162,1	191,9	177,1
Signifikanz	p	,670	,318	,443	,770	,592
<b>Niacinkonzentration 0,01 M</b>						
Risiko-probanden	Mittelwert	159,6	345,2	340,6	338,3	342,4
	SD	104,3	136,1	144,3	160,9	163,0
Kontroll-probanden	Mittelwert	150,7	341,5	370,8	342,4	348,1
	SD	128,8	153,6	152,2	171,9	185,9
Signifikanz	p	,642	,846	,458	,846	,951
<b>Niacinkonzentration 0,001 M</b>						
Risiko-probanden	Mittelwert	50,0	228,7	280,7	309,3	307,5
	SD	80,8	164,2	160,0	171,8	180,4
Kontroll-probanden	Mittelwert	40,3	214,9	286,0	291,1	303,2
	SD	69,0	159,1	159,0	155,4	150,5
Signifikanz	p	,694	,903	,534	,903	,855

Auch das in Abb. 17 dargestellte Verlaufsmuster und die Streubreite der Werte waren bei Risikoprobanden und Kontrollen fast identisch.





**Abb. 17** Rötungsmittelwerte / 95 % KI der Risiko- und Kontrollprobanden in der Gesamtstichprobe

### 5.6.2 Männliche Probanden

Die isolierte Betrachtung der männl. Probanden deckte an einzelnen Messpunkten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf (Tab. 9). Während sich bei der geringsten Konzentration keine Gruppenunterschiede ergaben, lagen die Rötungswerte der Kontrollen bei 0,1 M und 0,01 M an insgesamt 5 Messpunkten signifikant über denen der Risikogruppe.

**Tab. 9** Gruppenvergleich bei männl. Probanden. Mittlere Rötungswerte mit Standardabweichung (SD) und p-Werte (U-Test)

Messzeitpunkt		3 min	6 min	9 min	12 min	15 min
<b>Niacinkonzentration 0,1 M</b>						
Risiko-probanden	Mittelwert	263,4	319,7	303,0	293,2	290,1
	SD	183,7	142,6	147,5	160,1	148,7
Kontroll-probanden	Mittelwert	284,1	446,3	433,4	438,0	426,9
	SD	169,2	132,6	143,6	166,7	143,0
Signifikanz	p	,862	,041	,028	,023	,023
<b>Niacinkonzentration 0,01 M</b>						
Risiko-probanden	Mittelwert	193,8	321,4	316,7	325,7	325,7
	SD	94,6	101,9	111,5	125,8	129,4
Kontroll-probanden	Mittelwert	172,8	378,0	452,8	446,2	451,5
	SD	146,9	165,8	129,1	139,2	160,3
Signifikanz	p	,862	,219	,041	,069	,095
<b>Niacinkonzentration 0,001 M</b>						
Risiko-probanden	Mittelwert	63,8	252,2	295,9	334,3	330,2
	SD	91,9	135,3	116,4	106,8	106,4
Kontroll-probanden	Mittelwert	56,0	187,8	285,2	295,0	293,9
	SD	79,3	169,8	198,1	189,5	191,0
Signifikanz	p	,808	,382	,862	,917	,702

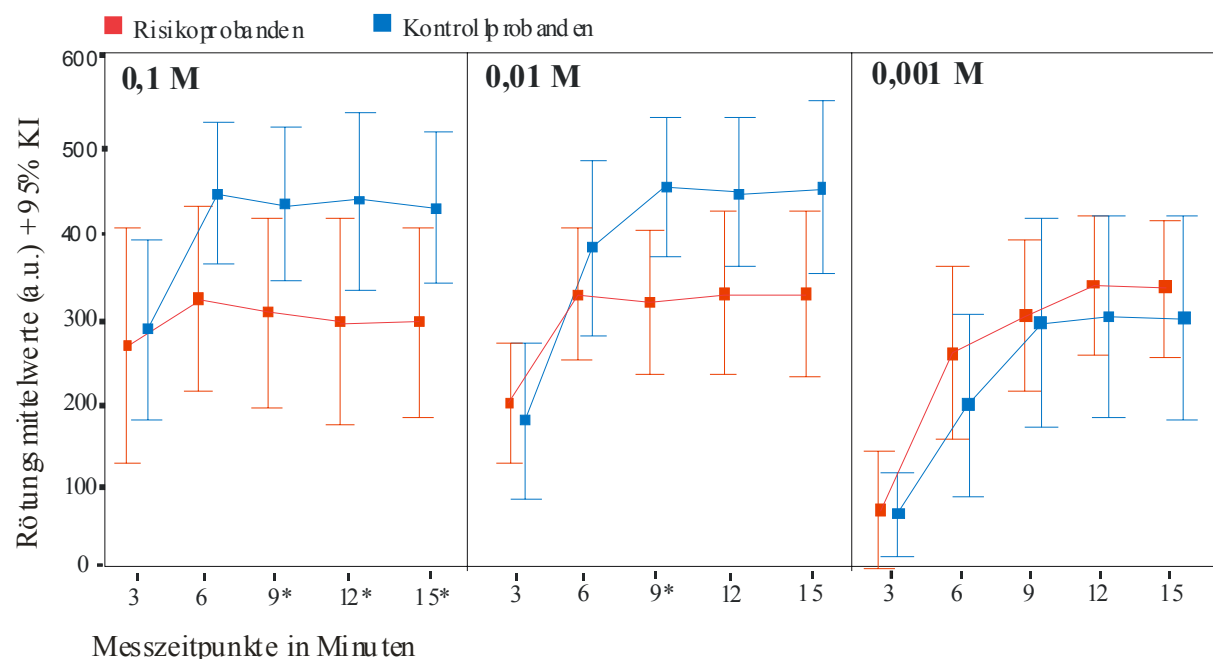
Auch die Analyse des Verlaufsmusters deutet Gruppenunterschiede an. Bei 0,1 M stieg die Rötung der Kontrollen bis  $t = 6$  min stärker an als die der genetisch belasteten Testpersonen (Abb. 18). An den darauf folgenden Zeitpunkten  $t = 9 - 15$  min war der weitere Verlauf der Werte zwischen den Gruppen parallel.

Bei der mittleren Niacinkonzentration (0,01 M) stieg die Intensität bei der Kontrollgruppe länger (bis  $t = 9$  min) und steiler an als bei der Risikogruppe, bei welcher das Maximum bereits nach 6 min erreicht wurde.

Bei 0,001 M ergaben sich weder im U-Test, noch im Verlaufsmuster Unterschiede zwischen Risiko- und Kontrollprobanden.

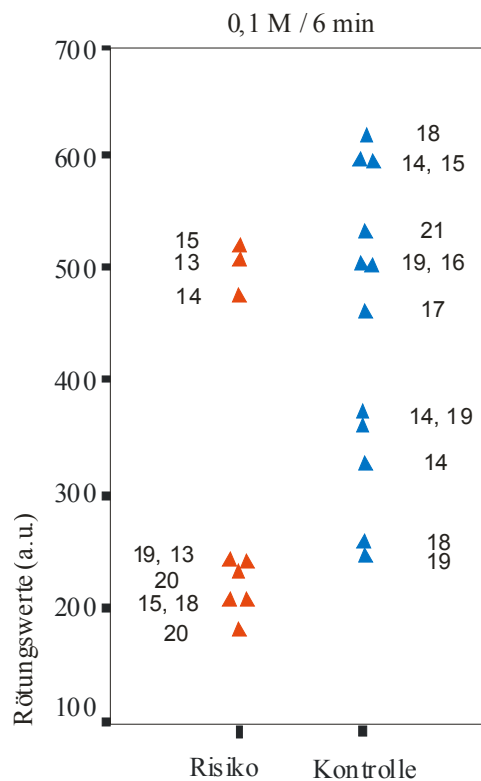
Es fiel auf, dass die Niacinkonzentration bei den männl. Risikoprobanden keinen Einfluss auf das Reaktionsmaximum hatte. Zwar wurde das Maximum bei 0,1 M und 0,01 M schneller erreicht als bei 0,001 M, aber die jeweiligen Höchstwerte betrugen bei allen Konzentrationen ca. 325 a.u..

Im Gegensatz dazu konnte bei den Kontrollen mit den höheren Niacinkonzentrationen eine deutlich stärkere Reaktion ausgelöst werden als bei 0,001 M.



**Abb. 18** Mittlere Rötungswerte der männl. Risiko- und Kontrollprobanden mit 95% Konfidenzintervall.

In Abb. 19 sind im Streudiagramm die einzelnen Rötungswerte und das zugehörige Alter der Risiko- und Kontrollprobanden am Messpunkt 0,1 M / 6 min dargestellt. Die Werte beider Gruppen streuten relativ stark.



**Abb. 19** Streudiagramm der Rötungswerte männl. Probanden am Messpunkt 0,1 M / 6 min. Das Alter der Probanden in Jahren ist mit abgebildet.

In der Risikogruppe deutete sich eine bimodale Verteilung der Messwerte an. Während drei junge Risikoprobanden relativ hohe Rötungswerte erreichten, waren die Rötungsintensitäten bei einer Gruppe vornehmlich älterer Probanden relativ gering ausgeprägt.

Im Gegensatz zu lediglich 1/6 der Werte der Kontrollen lagen 2/3 der Werte der Risikoprobanden unter 300 a.u..

Das Streudiagramm spiegelt die ausgeprägte negative Alterskorrelation in der Risikogruppe wider. Im Gegensatz dazu ist bei den Kontrollen keine Altersabhängigkeit der Rötungswerte zu erkennen.

### 5.6.3 Weibliche Probanden

Der Vergleich zwischen Risiko- und Kontrollprobandinnen im *U*-Test deckte keine signifikanten Gruppenunterschiede auf (Tab. 10). Bei den höheren Konzentrationen erzielten die Risikoprobandinnen höhere Mittelwerte als die Kontrollen.

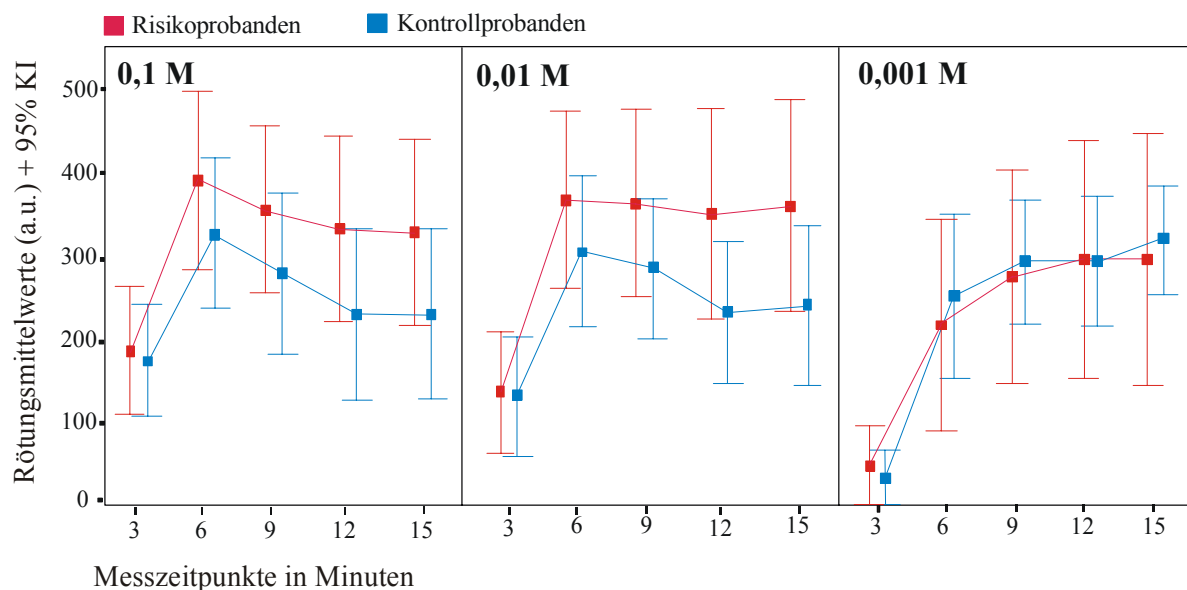
Bei 0,001 M waren die Standardabweichungen der Messwerte in der Risikogruppe wesentlich größer als in der Kontrollgruppe.

**Tab. 10** Gruppenvergleich bei weibl. Probanden. Mittlere Rötungswerte mit Standardabweichung (SD) und p-Werte (*U*-Test)

Messzeitpunkt		3 min	6 min	9 min	12 min	15 min
<b>Niacinkonzentration 0,1 M</b>						
Risiko-probanden	Mittelwert	182,5	388,1	353,9	329,7	326,1
	SD	114,8	161,9	150,3	168,5	168,0
Kontroll-probanden	Mittelwert	169,6	325,0	276,7	225,9	226,6
	SD	101,1	134,7	145,1	156,9	153,2
Signifikanz	p	,797	,401	,171	,133	,171
<b>Niacinkonzentration 0,01 M</b>						
Risiko-probanden	Mittelwert	131,6	364,6	360,1	348,6	356,1
	SD	107,7	161,2	169,4	190,4	191,4
Kontroll-probanden	Mittelwert	126,6	301,6	281,5	229,1	235,4
	SD	107,4	135,5	125,7	128,9	144,6
Signifikanz	p	,797	,270	,243	,101	,101
<b>Niacinkonzentration 0,001 M</b>						
Risiko-probanden	Mittelwert	38,7	209,4	268,2	288,8	288,8
	SD	73,1	188,8	193,4	214,4	227,9
Kontroll-probanden	Mittelwert	23,1	244,5	287,0	286,9	313,4
	SD	54,1	148,9	111,4	116,6	97,6
Signifikanz	p	,797	,606	,652	,847	,797

In der Rangwerteanalyse stellte sich zwar kein Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die Rötungswerte dar, aber die Verlaufsmuster der Rötungswerte waren bei Risikoprobandinnen und Kontrollen unterschiedlich (Abb. 20).

Die Rötung der Kontrollprobandinnen nahm bei 0,1 M nach Erreichen des Maximums ( $t = 6$  min) etwas stärker ab als die der Risikoprobandinnen. Deutlicher noch war dieser Unterschied bei 0,01 M zu erkennen, wo die Mittelwerte der Risikoprobandinnen nach Erreichen des Maximums ( $t = 6$  min) stabil blieben, die Werte der Kontrollen dagegen wieder absanken.



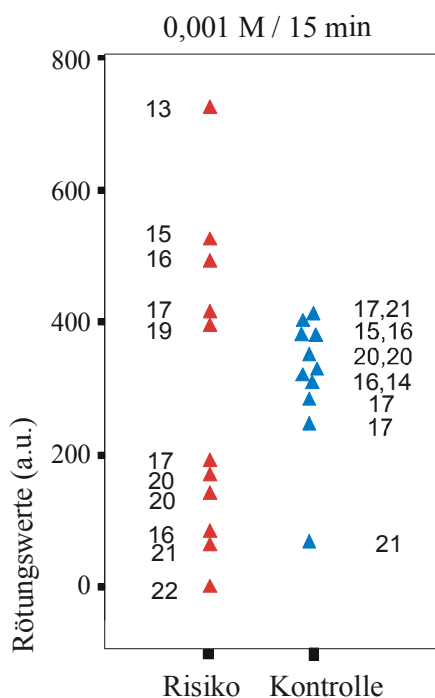
**Abb. 20** Mittlere Rötungswerte der weibl. Risiko- und Kontrollprobanden mit 95% Konfidenzintervall

Wie bereits erwähnt waren die Standardabweichungen bei 0,001 M in der Risikogruppe wesentlich größer als bei den Kontrollen. Ausgehend von diesen Hinweisen auf eine unterschiedliche Streubreite testeten wir die Varianzhomogenität zwischen Risiko- und Kontrollgruppe. In Bezug auf den Mittelwert ergaben sich im Levene-Test auf Homogenität

der Varianzen signifikante Unterschiede für die Messpunkte 0,001 M / 12 min ( $F = 4,361$ ;  $p = 0,050$ ) und 0,001 M / 15 min ( $F = 12,579$ ;  $p = 0,002$ ).

In Abb. 21 ist der Varianzunterschied bei 0,001 / 15 min anhand eines Streudiagramms graphisch dargestellt. Zusätzlich zu den Rötungswerten ist das jeweilige Probandenalter mit abgebildet. Während die Werte der Kontrollen bis auf einen Ausreißer relativ homogen verteilt waren, streuten die Werte der Risikoprobandinnen wesentlich stärker.

In der Werteverteilung der Risikogruppe spiegelt sich deutlich die negative Alterskorrelation der Rötungswerte wider. Im Gegensatz zu der gruppierten Anordnung der Kontrollen sind die



**Abb. 21** Streudiagramm der Rötungswerte weibl. Probanden am Messpunkt 0,001 / 15 min mit Altersangabe in Jahren.

Werte der Risikoprobandinnen weit gestreut. Mehr als 50 % der Risikoprobandinnen erreichen nur geringe Rötungswerte von  $< 200$  (a.u.). Dagegen liegt nur 1 / 11 der Kontrollen unter 200 (a.u.).

### 5.7 Altersdifferenzierte Betrachtung des Gruppenvergleichs

Da die Rötungsreaktion der Risikoprobanden mit dem Alter stärker abnahm als die der Kontrollgruppe (Kapitel 4.5), wäre es möglich, dass Gruppenunterschiede erst ab einem bestimmten Alter hervortreten.

Zur Prüfung dieser Annahme führten wir einen altersdifferenzierten Gruppenvergleich durch. Wir teilten dazu die Stichprobe in eine jüngere ( $\leq 16$  Jahre) und eine ältere ( $> 16$  Jahre) Gruppe auf. Die Charakterisierung dieser Fraktionen hinsichtlich Gruppengröße und Durchschnittsalter ist in Tab. 11 dargestellt. Die Ergebnisse dieses Auswertungsschritts sind unter dem Vorbehalt sehr kleiner Gruppengrößen zu betrachten

**Tab. 11** Altersmittelwerte mit Standardabweichung für den altersdifferenzierten Gruppenvergleich

		Gesamtstichprobe		männliche Probanden		weibliche Probanden	
		n	Ø Alter	n	Ø Alter	n	Ø Alter
$\leq 16$ Jahre	Risikogruppe	9	$14,4 \pm 1,3$	5	$13,9 \pm 1,3$	4	$14,9 \pm 1,2$
	Kontrollgruppe	8	$14,6 \pm 0,7$	5	$14,5 \pm 0,7$	3	$14,7 \pm 0,9$
$> 16$ Jahre	Risikogruppe	11	$19,4 \pm 1,6$	4	$19,3 \pm 1,0$	7	$19,4 \pm 1,9$
	Kontrollgruppe	15	$18,6 \pm 1,7$	7	$18,6 \pm 1,4$	8	$18,6 \pm 2,1$

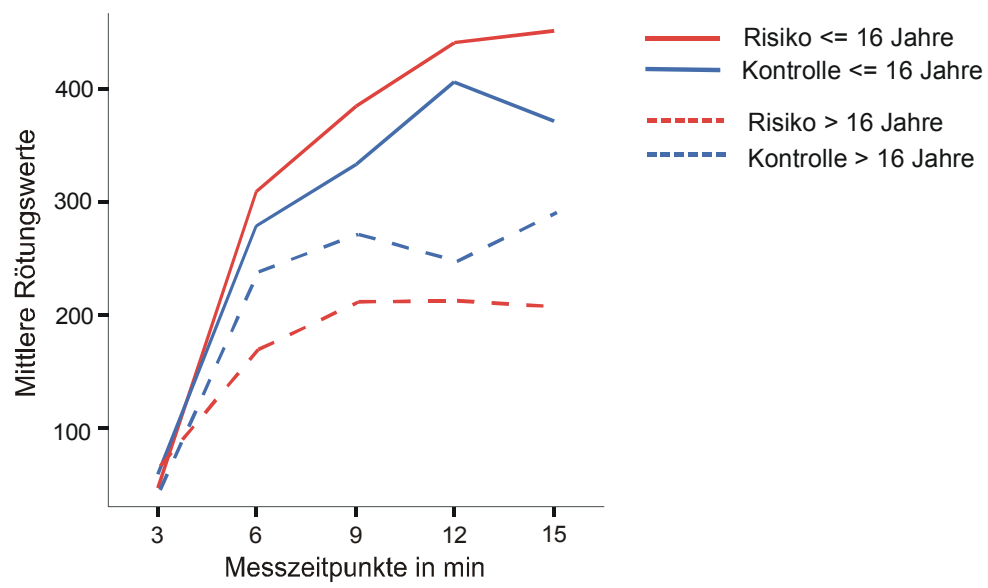
#### *Gesamtstichprobe*

Die Rangwerteanalyse der Gesamtstichprobe deckte weder in der jüngeren noch in der älteren Gruppe signifikante Unterschiede zwischen Risiko- und Kontrollprobanden auf.

#### *Weibliche Probanden*

Auch bei der isolierten Betrachtung der weibl. Probanden war im U-Test weder bei den jüngeren noch bei den älteren Probanden ein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit nachweisbar.

Wie in Abb. 22 dargestellt, kehrte sich das bei den  $\leq 16$ jährigen zu beobachtende Verhältnis der Rötungswerte von Risiko- und Kontrollprobanden in der älteren Gruppe um. In der jüngeren Gruppe lagen die Mittelwerte der Risikoprobandinnen noch über denen der Kontrollen und bei den  $> 16$ jährigen war die Rötung bei den Kontrollen stärker ausgeprägt.



**Abb. 22** Mittlere Rötungswerte der nach dem Alter differenzierten weibl. Risiko- und Kontrollprobanden bei der Niacinkonzentration 0,001 M.

*Männliche Probanden*

Bei den männl. Probanden stellte sich bereits ohne Altersdifferenzierung ein Gruppenunterschied dar (Kap. 5.6.2). Die altersdifferenzierte Analyse deckte auf, dass dieser Unterschied in der jüngeren Gruppe ( $\leq 16$  Jahre) nicht vorhanden war (Tab. 12).

**Tab. 12** Gruppenvergleich bei männl. Probanden  $\leq 16$  Jahre. Mittlere Rötungswerte mit Standardabweichung (SD) und p-Werten (U-Test)

Messzeitpunkt		3 min	6 min	9 min	12 min	15 min
<b>Niacinkonzentration 0,1 M</b>						
Risiko-probanden	Mittelwert	337,2	397,2	379,6	364,6	356,4
	SD	221,9	152,1	162,1	188,7	173,5
Kontroll-probanden	Mittelwert	395,0	475,8	439,2	417,2	413,0
	SD	73,5	126,9	163,5	164,9	176,5
Signifikanz	p	1,000	,421	,548	,690	,548
<b>Niacinkonzentration 0,01 M</b>						
Risiko-probanden	Mittelwert	174,6	353,8	357,4	371,8	372,8
	SD	112,4	123,0	128,7	146,9	149,1
Kontroll-probanden	Mittelwert	239,4	406,8	456,4	457,6	479,2
	SD	160,7	176,0	181,9	200,7	230,0
Signifikanz	p	,421	,690	,548	,548	,690
<b>Niacinkonzentration 0,001 M</b>						
Risiko-probanden	Mittelwert	25,6	283,0	334,2	373,2	373,4
	SD	57,2	170,9	144,8	121,3	120,3
Kontroll-probanden	Mittelwert	99,2	236,2	322,2	301,8	313,4
	SD	102,2	180,4	198,2	191,1	200,4
Signifikanz	p	,310	,841	,841	,841	,690

In der älteren Gruppe war dagegen der Gruppenunterschied trotz der geringen Probandenzahl noch deutlicher ausgeprägt als in der nicht nach dem Alter differenzierten Stichprobenanalyse.

Im U-Test zeigten sich bei 0,1 M an 4 Messpunkten ( $2 \times p < 0,05$ ;  $2 \times p < 0,01$ ) und bei 0,01 M an drei Messpunkten ( $p < 0,05$ ) signifikante Gruppenunterschiede (Tab. 13).

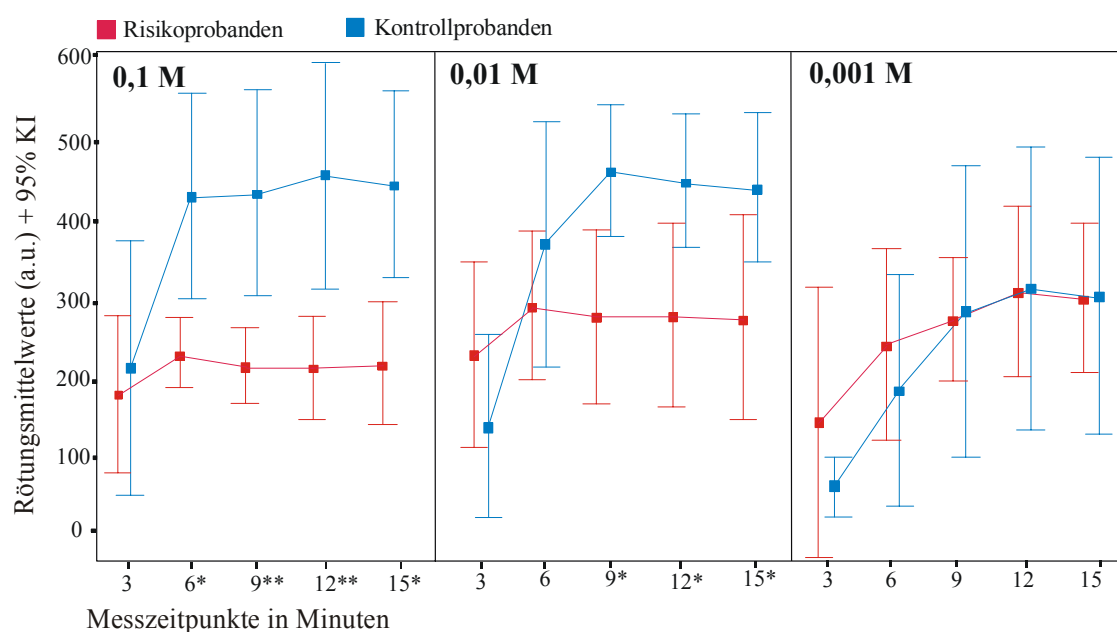
Die Reaktionen der Risiko- und Kontrollgruppe auf die geringste Niacinkonzentration (0,001 M) unterschieden sich nicht signifikant voneinander.



**Tab. 13** Gruppenvergleich bei männl. Probanden > 16 Jahre. Mittlere Rötungswerte mit Standardabweichung (SD) und p-Werte (U-Test)

Messzeitpunkt		3 min	6 min	9 min	12 min	15 min
<b>Niacinkonzentration 0,1 M</b>						
Risiko-probanden	Mittelwert	171,3	222,8	207,3	204,0	207,3
	SD	62,5	28,4	31,2	41,5	48,5
Kontroll-probanden	Mittelwert	204,9	425,3	429,3	452,9	436,9
	SD	177,0	142,4	141,1	179,4	128,2
Signifikanz	p	,927	<b>,024</b>	<b>,006</b>	<b>,006</b>	<b>,012</b>
<b>Niacinkonzentration 0,01 M</b>						
Risiko-probanden	Mittelwert	217,8	281,0	265,8	268,0	266,8
	SD	75,1	59,9	69,7	73,9	81,6
Kontroll-probanden	Mittelwert	125,3	357,4	450,1	438,0	431,7
	SD	126,7	169,0	92,0	92,1	103,6
Signifikanz	p	,315	,109	<b>,024</b>	<b>,024</b>	<b>,042</b>
<b>Niacinkonzentration 0,001 M</b>						
Risiko-probanden	Mittelwert	111,5	213,8	248,0	285,8	276,3
	SD	112,6	79,5	52,1	71,7	62,4
Kontroll-probanden	Mittelwert	25,1	153,3	258,7	290,1	280,0
	SD	43,6	166,8	209,4	203,6	198,9
Signifikanz	p	,164	,412	,788	,927	1,000

In Abb. 23 ist zu erkennen, dass die Rötung in der Kontrollgruppe bei 0,1 M und 0,01 M steiler und länger anstieg als in der Risikogruppe. Bei der geringsten Niacinkonzentration ergaben sich weder in der Rangwerteanalyse noch beim Vergleich des Rötungsverlaufs Unterschiede zwischen den Gruppen.

**Abb. 23** Rötungsmittelwerte (mit 95% Konfidenzintervall) der >16-jährigen männl. Probanden (\* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ )

## 6 Diskussion

### 6.1 Besprechung der Ergebnisse

#### 6.1.1 Einfluss der Niacinkonzentration und des Faktors Zeit auf die Hautreaktion

Die Ergebnisse der Varianzanalyse für Messwiederholungen hoben die Abhängigkeit der Rötungsreaktion von der Niacinkonzentration und vom Messzeitpunkt hervor. Je höher die Niacinkonzentration war, umso früher startete die Reaktion, umso größer war das Reaktionsmaximum und umso schneller wurde das Maximum erreicht.

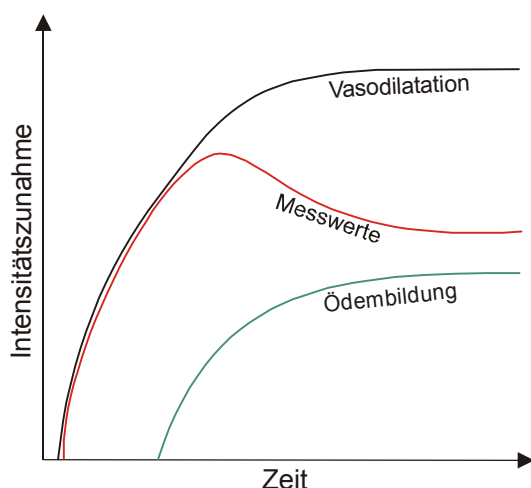
Diese Beobachtungen sind physiologisch plausibel und entsprechen dem erwarteten Befund. Ebenso wird deutlich, dass die Methode zur Bearbeitung der vorgelegten Problemstellung geeignet ist.

Die Ergebnisse zum zeitlichen Verlauf der Reaktion sind in ihrer Aussage weniger eindeutig zu beurteilen:

Bei der geringsten Niacinkonzentration (0,001 M) nahm die Rötungsintensität bei allen Gruppen bis zum Messzeitpunkt  $t = 15$  min zu. Der Anstieg der Intensitätszunahme war zu Beginn am steilsten und nahm im weiteren Verlauf ab.

Bei den höheren Niacinkonzentrationen (0,1 M und 0,01 M) waren grundsätzlich zwei Verlaufsmuster zu unterscheiden. Bei der einen Form, vor allem bei den männl. Probanden zu beobachten, wurde das Reaktionsmaximum schnell erreicht, und die Rötungsintensität blieb auf diesem Maximalniveau bis zum letzten Messzeitpunkt relativ konstant (Abb. 15). Der andere, vor allem für Probandinnen typische Verlauf, war durch eine Abnahme der Rötungsintensität nach Erreichen des Maximums charakterisiert (Abb. 15). Diese Abnahme erklärt sich wahrscheinlich aus der Tatsache, dass die Rötungsreaktion durch eine Ödembildung überlagert wird (Illig, 1952; Berger and McGorry, 2001; Smesny et al., 2003). Smesny et al. (2003) konnten in ihrem Methodenvergleich (visuelle vs. spektroskopische Reaktionsbeurteilung) nachweisen, dass die Ergebnisse beider Methoden so lange korrelieren, wie die Hautreaktion nur durch ein Erythem gekennzeichnet ist. Sobald sich ein Ödem bildet, nehmen die spektroskopisch erhobenen Messwerte wieder ab (Abb. 24).

Wahrscheinlich kommt es durch den via Ödembildung erhöhten Gewebsdruck zu einer Kompression kleiner Blutgefäße und somit wieder zur Abnahme des kapillaren Blutflusses (Heyer et al., 1995; Smesny et al., 2003).



**Abb. 24** Zeitlicher Verlauf der Messwerte in Abhängigkeit von Blutflusszunahme und Ödembildung.

Das Ödem, welches bei der visuellen Beurteilung als Ausdruck einer besonders starken Reaktion gewertet wird (Berger and McGorry, 2001), kann somit die Rötung reduzieren.

Daher besitzen die Werte der ersten Messphase (des ersten Drittels) in der niedrigsten Niacinkonzentration die stärkste Aussagekraft.

#### 6.1.2 Einfluss von Nikotin- und Cannabiskonsum auf die Hautreaktion

Nikotin besitzt vasokonstriktive Eigenschaften (Nedergaard and Schrold, 1977; Hock and Passmore, 1985) und könnte der niacininduzierten Vasodilatation entgegenwirken. Im Tierversuch konnten Li et al. (1994) allerdings keinen Effekt chronischer Nikotinbelastung auf die Gefäßreaktivität nachweisen.

Den Ergebnissen von Li et al. (1994) entsprechend konnten wir in unserer Stichprobe keinen Nikotineffekt auf die Niacinsensitivität nachweisen. Andere Arbeitsgruppen kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Shah et al., 2000; Turenne et al., 2001; Messamore et al., 2003; Smesny et al., 2003). In einer aktuellen Untersuchung von Hibbeln et al. (2003) konnten die Autoren einen reduzierenden Effekt des Nikotinkonsums auf den Gehalt an Docosahexaensäure und Eicosapentaensäure in Membranlipiden nachweisen. Die AA-Konzentration (Ausgangssubstanz von  $\text{PGD}_2$ ) hingegen blieb unbeeinflusst. Wie die vorhandenen Vorergebnisse sprechen auch unsere Daten somit gegen einen reduzierenden Nikotineinfluss auf die Niacinsensitivität.

Interessanterweise zeigte sich, wie zuvor schon von Shah et al. (2000) beschrieben, auch in unserer Stichprobe bei Rauchern im Gegenteil tendenziell eher ein stärkeres Erythem als bei Nichtrauchern. Der zugrunde liegende Mechanismus kann bislang nicht näher benannt werden.

Auch der Konsum von Cannabis könnte die Niacinsensitivität beeinflussen, da die Droge die Phospholipidkomposition von Zellmembranen verändern (Kalofoutis et al., 1980) und die Synthese von Prostaglandinen stimulieren kann (Burstein et al., 1986).

In unserer Stichprobenuntersuchung konnten wir keinen Einfluss des Cannabiskonsums auf die Niacinreaktion feststellen. Nach aktueller Literaturrecherche gibt es nur eine Arbeit zur Niacinsensitivität von Cannabiskonsumern (Smesny et al., 2001b). Im Vergleich der Niacinsensitivität einer gesunden Gruppe junger Probanden mit regelmäßigem Cannabiskonsum zu der einer Kontrollgruppe ergaben sich Hinweise auf eine schwächere Hautreaktion der Cannabiskonsumern.

Die Ursache für den fehlenden Cannabiseffekt in unserer Stichprobe könnte zum einen in der geringen Anzahl der Cannabiskonsumern ( $n = 5$ ) liegen. Zum anderen gaben die Probanden an, die Droge nur selten und in unregelmäßigen Abständen zu gebrauchen, so dass ein Effekt auf die Niacinreaktion möglicherweise nicht mehr nachweisbar war.

### 6.1.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede der Hautreaktion

In unserer Stichprobe ergaben sich Hinweise für einen Geschlechtseinfluss auf die Niacinsensitivität. Die differenzierte Analyse der Daten mittels Rangwertanalyse (*U-Test*) zeigte auf, dass der Geschlechtsunterschied lediglich in der Kontrollgruppe signifikant vorhanden war. Während die Werte der männl. Kontrollprobanden an mehreren Messpunkten signifikant über denen der weiblichen lagen, zeigte der Vergleich in der Risikogruppe keine Geschlechtsunterschiede.

Geschlechtsunterschiede bezüglich der Reaktion von Blutgefäßen auf vasokonstriktische sowie vasodilatative Substanzen sind bekannt und wahrscheinlich durch hormonelle Mechanismen bedingt (Duckles et al., 1996; Fulton and Stallone, 2002). Die vasodilatative Potenz der Blutgefäße korreliert mit dem Östradiolspiegel (Gerhardt et al., 2000) und bei der verstärkenden Wirkung des Östrogens auf die cholinerge Vasodilatation scheinen prostaglandinabhängige Prozesse eine Rolle zu spielen (Calkin et al., 2002). Dagegen scheinen männl. Geschlechtshormone wie Testosteron die Reaktivität von Blutgefäßen herabzusetzen (McCredie et al., 1998).

Über einen Geschlechtsunterschied im Niacintest berichteten bis jetzt nur Smesny et al. (2001a; 2003; 2004) und Nikolov et al. (2002). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen stehen die Resultate von Smesnys und Nikolovs Gruppe im Einklang mit den genannten Hormonuntersuchungen, indem sie auf eine stärkere Niacinreaktion bei Frauen hinweisen.

In Kapitel 6.1.1 wurde allerdings bereits erörtert, dass bei der Interpretation unserer Ergebnisse unbedingt auch der zeitliche Verlauf der Reaktion berücksichtigt werden muss, da nur so ein Ödemeffekt auf die Messwerte erkannt werden kann.

Beim Vergleich innerhalb der Kontrollgruppe fällt diesbezüglich auf, dass die Werte der Probandinnen bei 0,1 M und 0,01 M nach Erreichen des Maximalwertes wieder deutlich abnahmen, während die der männl. Probanden das Maximalniveau hielten (Abb. 15). Gerade an diesen Messpunkten ergaben sich in der Rangwerteanalyse die signifikanten Unterschiede. Dieses Verlaufsmuster deutet auf eine stärker ausgeprägte Ödembildung bei den Probandinnen hin. Da das Ödem als Merkmal einer besonders starken Reaktionsweise interpretiert wird (Berger and McGorry, 2001), kann deshalb aus den signifikant höheren Rötungswerten der männl. Kontrollen nicht automatisch auf eine kräftigere Niacinreaktion geschlossen werden. Im Gegenteil könnte der indirekte Hinweis auf das Ödem als Ausdruck einer stärkeren Reaktionsweise der weibl. Kontrollen interpretiert werden.

Bei der fast ausschließlich durch ein Erythem gekennzeichneten Reaktion auf die niedrigste Niacinkonzentration (0,001 M) stellen sich nach Smesny et al. (2004) die Geschlechtsunterschiede am deutlichsten dar. In unserer Stichprobe ergaben sich dagegen bei 0,001 M weder Unterschiede in der Rötungsintensität noch im zeitlichen Verlaufsmuster der Reaktion.

Die Ursache für diese Abweichung unserer Ergebnisse könnte in dem wesentlich geringeren Umfang unserer Stichprobe liegen oder auf das deutlich geringere Durchschnittsalter unserer Probandengruppe zurückzuführen sein. Smesny et al (2004) gehen davon aus, dass Unterschiede der Pigmentierung, der Hautanatomie, des Flüssigkeitshaushalts und der Einfluss der Sexualhormone für den Geschlechtsunterschied verantwortlich sind. Es ist denkbar, dass diese Unterschiede während der frühen und mittleren Adoleszenz noch nicht so stark ausgeprägt sind und deshalb in unserer Stichprobe bei 0,001 M keine Geschlechtsunterschiede festzustellen waren.

Innerhalb der Risikogruppe konnten wir bezüglich der Rötungsintensität keine Geschlechtsunterschiede darstellen. Auch das Verlaufsmuster zwischen der Rötungsreaktion von männl. und weibl. Probanden unterschied sich nicht so deutlich wie in der Kontrollgruppe. Lediglich bei der höchsten Niacinkonzentration (0,1 M) deutete sich bei den Probandinnen der reduzierende Effekt eines Ödems an. Diese Befunde weisen schon hier auf

die gruppenspezifischen Unterschiede der Niacinsensitivität hin, die in Kapitel 6.1.5 eingehender besprochen werden.

Zusammengefasst deuten die Ergebnisse des Geschlechtervergleichs in der Kontrollgruppe bei den höheren Niacinkonzentrationen auf eine unterschiedliche Reaktionsweise männl. und weibl. Probanden hin. Dabei kann bei den Kontrollprobandinnen indirekt auf eine stärkere Reaktion geschlossen werden. Ergebnisse früherer Untersuchungen, wonach die reine Erythembildung bei Frauen stärker ausgeprägt ist als bei Männern, konnten nicht sicher bestätigt werden.

#### 6.1.4 Abhängigkeit der Hautreaktion vom Lebensalter

In unserer Stichprobe war die Niacinreaktion innerhalb der Risikogruppe deutlich vom Alter abhängig. Während die Rötungswerte in der Kontrollgruppe mit dem Alter nur wenig und nicht signifikant korreliert waren, nahm die Rötungsintensität in Risikogruppe deutlich und signifikant mit dem Alter ab.

Die klarsten Unterschiede zwischen Risiko- und Kontrollgruppe stellten sich bei den höheren Niacinkonzentrationen dar. Da die Rötungswerte bei 0,1 M und 0,01 M aber häufig von einem Ödem überlagert werden, beschränken wir uns bei der Besprechung auf die Ergebnisse bei 0,001 M Niacinkonzentration.

In der Literatur finden bezüglich des Alterseinflusses auf die Niacinreaktion widersprüchliche Angaben. Zwar vermutete bereits Illig (1952), dass auch „das Lebensalter [...] - wie bei allen vaskulären Hautreaktionen - eine Rolle [spielt]“, er geht aber in seiner Arbeit nicht weiter auf den Alterseinfluss ein. In der Untersuchung von Basketter and Wilhelm (1996) an 200 unselektierten Probanden konnten die Autoren keinen Einfluss des Alters auf die Niacinreaktion feststellen. Ebenso wurde in den Niacinstudien aus der Schizophrenieforschung bisher kein Alterseffekt beschrieben. Auch die Ergebnisse von Roskos et al. (1990), die beim Vergleich einer „jungen“ (20 – 34 Jahre) mit einer „alten“ (64 – 84 Jahre) Probandengruppe im Niacintest keinen Alterseinfluss nachweisen konnten, deuten auf eine Stabilität der Niacinreaktion im Erwachsenenalter hin.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnten Smesny et al. (2004) in einer spektroskopischen Niacinstudie an einer Gruppe gesunder Probanden im Alter von 14 – 72 Jahren für Männer und Frauen schwach bis mittel ausgeprägte ( $r = -,268$  bis  $-,366$ ) negative Alterskorrelationen der Rötungswerte darstellen. Die Ursache für die abweichenden Ergebnisse von Smesnys Arbeitsgruppe könnte in der genaueren Quantifizierung der Rötung mittels Reflexionsspektroskopie oder in der größeren Altersspanne der Stichprobe liegen.

Die Ausprägung der von Smesny et al. (2004) beschriebenen Korrelation stimmt relativ genau mit der innerhalb unserer Kontrollgruppe überein. Die Tatsache, dass in unserer Stichprobe bei 0,001 M das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde, ist wahrscheinlich auf den kleineren Stichprobenumfang zurückzuführen.

Smesny et al. (2004) vermuten, dass Veränderungen der Sexualhormonspiegel, der Hautpigmentierung oder der Hautanatomie (Dicke der Epidermis, Vaskularisation) ursächlich für die Abnahme der Rötungsreaktion mit dem Alter sein könnten. Zumindest die Dicke der Epidermis scheint dabei aber eine eher untergeordnete Rolle zu spielen, denn Illig (1952) konnte keine Unterschiede in der Niacinsensitivität vor und nach Skarifizierung der Epidermis feststellen.

Der Altersrahmen unserer Stichprobe umfasste alle Phasen der Adoleszenz und somit auch die Pubertätsentwicklung, die von Veränderungen des Hormonhaushalts begleitet und mitbestimmt wird. Über die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse kommt es in der Pubertät zu einem Anstieg der Sexualhormone (Irwin and Shafer, 1999). Wie im vorangehenden Abschnitt erläutert wurde, beeinflussen diese Hormone auch die Gefäßreagibilität. Veränderungen der Hormonspiegel könnten deshalb auch altersassoziierte Veränderungen im Niacintest begründen.

Zum Alterseinfluss auf die Niacinsensitivität bei Schizophreniepatienten oder Risikopersonen finden sich außer der Arbeit unserer Gruppe (Klemm et al., 2002) in der Literatur keine Angaben.

Der Vergleich mit der wesentlich schwächer ausgeprägten Korrelation in der Kontrollgruppe legt nahe, dass die starke und hochsignifikante altersassoziierte Reduktion der Niacinsensitivität in der Risikogruppe nicht allein durch physiologische Prozesse der Adoleszenzentwicklung erklärt werden kann. Vielmehr stellt sich dieses Phänomen als ein Charakteristikum der genetisch belasteten Probandengruppe dar.

Gemäß dem Modell, wonach die Niacinsensitivität mit der Aktivität der PLA<sub>2</sub> korreliert (Tavares et al., 2003) und den PUFA-Gehalt der Membranlipide reflektiert (Glen et al., 1996), deuten unsere Ergebnisse auf eine verstärkte Reduktion der PUFA bei Risikoprobanden während der Adoleszenz hin.

#### 6.1.5 Gruppenspezifische Unterschiede der Hautreaktion

Nachdem die Ergebnisse der varianzanalytischen Untersuchung bereits den Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die Rötungsreaktion andeuteten, konnten wir anhand der geschlechtsdifferenzierten Rangwertanalysen zeigen, dass zumindest innerhalb des männl. Kollektivs zwischen Risikoprobanden und Kontrollen Unterschiede der Niacinsensitivität

bestanden. Während die Rötungsreaktion der männl. Risikoprobanden bei 0,1 M und 0,01 M signifikant geringer ausfiel, konnte bei den weibl. Probanden kein signifikanter Gruppenunterschied der Hautrötung festgestellt werden. Allerdings zeigten sich bezüglich der Streubreite und des Verlaufsmusters der Messwerte auch zwischen weibl. Kontroll- und Risikoprobanden deutliche Unterschiede.

Die Tatsache, dass wir erst in einer geschlechtsdifferenzierten Analyse Gruppenunterschiede nachweisen konnten, entspricht der Empfehlung von Smesny et al. (2004), wonach der Einfluss des Geschlechts auf die Rötungsreaktion berücksichtigt werden muss.

#### *Gruppenunterschiede im weiblichen Kollektiv*

Im weibl. Kollektiv ergaben sich im *U*-Test zwar keine signifikanten Gruppenunterschiede, aber die Analyse der Verlaufsmuster der Rötungswerte bei 0,1 M und 0,01 M deutete dennoch auf gruppenspezifische Unterschiede der Reaktion hin.

Bei 0,1 M erzielten die Risikoprobandinnen zwar höhere Rötungswerte, aber das Nachlassen der Werte nach Erreichen des Maximums war bei den Kontrollprobandinnen vergleichsweise stärker ausgeprägt. Noch deutlicher wurde dieser Unterschied im Verlaufsmuster bei 0,01 M. Hier ließen die Werte der Kontrollen nach Erreichen des Höchstwertes wieder nach, während die Rötung der Risikoprobandinnen auf Höhe des Maximalniveaus konstant blieb (Tab. 10, Abb. 20).

Diese Unterschiede im Reaktionsverlauf deuten auf eine ausgeprägtere Ödembildung in der Kontrollgruppe hin. Unter Berücksichtigung dieser stärkeren Ödembildung ist aus den Ergebnissen indirekt eine stärkere Hautreaktion der Kontrollen ableitbar. Da wir das Ödem allerdings nicht mit visuellen Skalen exakt erfasst haben, bleibt die Annahme einer verminderten Niacinreaktion der genetisch belasteten Teilnehmerinnen bei 0,1 M und 0,01 M spekulativ.

Deutlichere Hinweise auf einen Gruppeunterschied ergaben sich bei 0,001 M. Zwar zeigten sich in der Rangwerteanalyse auch hier keine signifikanten Differenzen, aber der Levene-Test auf Varianzhomogenität bestätigte die Annahme, dass die Werte der Risikoprobandinnen wesentlich stärker streuten (Abb. 21). Bei fast allen Risikoprobandinnen > 16 Jahre war die Rötung schwächer als bei der Masse der Kontrollen. Diese Beobachtung spiegelt die negative Alterskorrelation der Rötungswerte in der Risikogruppe wider. Obwohl auch die altersdifferenzierte Analyse im *U*-Test keine signifikanten Gruppenunterschiede im weibl. Kollektiv darstellen konnte, ergeben sich Hinweise, dass die Risikoprobandinnen im jungen Erwachsenenalter schwächer auf den Niacinreiz reagierten als ihre genetisch unbelasteten Altersgenossinnen.



*Gruppenunterschiede im männlichen Kollektiv*

Innerhalb des männl. Kollektivs konnten wir bei 0,1 M und 0,01 M an mehreren Messpunkten signifikante Unterschiede zwischen Risiko- und Kontrollgruppe zeigen. Wie bei den weibl. Testpersonen lagen vor allem die Werte der > 16jährigen Risikoprobanden deutlich unter denen der Kontrollen.

Da die Unterschiede nur bei den höheren Konzentrationen auftraten, stellt sich die Frage inwiefern auch hier ein Ödem die Messwerte verfälscht haben könnte. Wie in Kapitel 6.1.1 besprochen wurde, ist ein Absinken der Rötungswerte nach dem Erreichen des Maximalwertes als indirektes Ödemzeichen zu interpretieren.

Bei 0,1 M war ein minimaler Abfall sowohl bei den Risiko- als auch bei den Kontrollprobanden festzustellen. Bei 0,01 M blieben die Werte beider Gruppen auf dem Maximalniveau konstant. Somit kam es zumindest bei 0,1 M anscheinend zu einer leichten Ödemwirkung auf die Rötungswerte. Es gab aber keinen Hinweis darauf, dass das Ödem in einer der beiden Gruppen stärker ausgeprägt war. Somit sind die bei 0,1 M und 0,01 M gewonnenen Daten auch für die weitere Besprechung und Interpretation der Rötungsunterschiede geeignet.

Es fiel auf, dass die Risikoprobanden auf alle drei Niacinkonzentrationen ungefähr gleich stark reagierten (Maximalwerte jeweils ca. 300 a.u.). Bei 0,1 M und 0,01 M wurde das Reaktionsmaximum lediglich früher erreicht. Während die niedrigste Niacinkonzentration auch bei den Kontrollen nur eine Rötungsintensität von ca. 300 a.u. hervorrief, bewirkten die höheren Konzentrationen bei den genetisch unbelasteten Personen deutlich höhere Rötungswerte von bis zu 450 a.u..

Bezüglich der für die Darstellung von Gruppenunterschieden am besten geeigneten Niacinkonzentration finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Während Easton et al. (1999) unseren Ergebnissen entsprechend auch nur bei 0,1 M und 0,01 M und nicht bei 0,001 M Gruppenunterschiede zwischen Schizophreniepatienten und Kontrollen feststellen konnten, gelang dies in anderen Untersuchungen auch mit der Niacinkonzentration von 0,001 M (Ward et al., 1998; Shah et al., 2000; Smesny et al., 2003). Allerdings konnten auch Ward et al. (1998) die Gruppenunterschiede bei 0,01 M am deutlichsten darstellen.

Aus der Studie von Waldo (1999) zur Niacinsensitivität bei Risikopersonen geht nicht hervor bei welchen Niacinkonzentrationen die Hautreaktion herabgesetzt war.

Eine mögliche Ursache dafür, dass sich Gruppenunterschiede nur bei den höheren Niacinkonzentrationen darstellen ließen, wäre, dass die Mechanismen der Prostaglandinsynthese bei den Risikoprobanden noch ausreichend funktionierten, um auf den schwächsten Niacinreiz adäquat zu reagieren. Demzufolge waren erst die höheren Konzentrationen geeignet, um Defizite der Prostaglandinsynthese aufzudecken. Der Annahme von Glen et al. (1996) folgend, wonach die Niacinsensitivität den PUFA-Gehalt der Membranlipide reflektiert, wäre es denkbar, dass in den Membranen der Risikoprobanden noch genügend AA vorhanden war, um bei 0,001 M genauso viel Prostaglandin zu synthetisieren wie die Kontrollen. Während der AA-Gehalt in den Membranlipiden der Kontrollen aber auch noch ausreichend war, um auf den stärkeren Niacinreize eine größere Menge Prostaglandin zu synthetisieren und so eine stärkere Vasodilatation herbeizuführen, war der Membrangehalt an AA bei den Risikoprobanden dafür evtl. nicht ausreichend und die Hautreaktion fiel vergleichsweise schwächer aus.

In Anbetracht der noch ungenügenden Kenntnisse der genauen schizophreneassoziierten pathologischen Mechanismen im Niacintest, ist zu berücksichtigen, dass die AA-Verhältnisse an der Membran möglicherweise nicht so direkt in PG-vermittelte Hautrötung umgesetzt werden, wie es der beschriebene Entwurf nahe legt.

## 6.2 Methodenkritik

### 6.2.1 Stichprobe

Unsere Stichprobe umfasste 20 Risikoprobanden und 23 dem Alter und Geschlecht entsprechende Kontrollprobanden. Bei einer Gesamtzahl von 43 Personen lag mit 21 männl. und 22 weibl. Teilnehmern ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis vor. Des Weiteren waren die Probanden in Risikogruppe und Kontrollgruppe bezüglich des Alters parallelisiert. Nach aktueller Literaturrecherche gibt es bisher drei Niacin-Test-Studien anderer Arbeitsgruppen mit genetisch belasteten Personen.

In ihrer Untersuchung zur Niacinsensitivität bei Elternpaaren schizophrener Patienten testeten Waldo et al. (1999) ebenfalls 20 Probanden mit erhöhtem genetischem Risiko. Allerdings wurden hier keine Kontrollen in die Untersuchung einbezogen.

Nikolov et al. (2002) verglichen die Niacinsensitivität schizophrener Töchter mit der ihrer Mütter und analog die schizophrener Söhne mit der ihrer Väter. Diese Studie ist mit 35 Risikoprobanden am umfangreichsten, aber auch Nikolov et al.(2002) haben keine genetisch unbelasteten Probanden als Kontrollen untersucht.

Easton et al. (2000) haben im Unterschied zu Waldo (1999) und Nikolov (2002) Kontrollpersonen in die Untersuchung aufgenommen. Allerdings ist der Umfang ihrer Risikogruppe mit  $n=5$  für nennenswerte Schlussfolgerungen zu gering.

Somit bietet unsere Stichprobenuntersuchung gegenüber Waldo (1999) und Nikolov (2002) et al. den Vorteil, eine genetisch unbelastete Kohorte als Kontrollgruppe einzubeziehen. Gegenüber der Untersuchung von Easton et al. (2000) sind die vorliegenden Ergebnisse durch eine größere Fallzahl unterlegt.

Die Altersgruppe von 12 bis 22 Jahren ist in der Schizophrenieforschung noch nicht gesondert mit dem Niacin-Patch-Test untersucht worden. Nach Feinberg (1982-1983) ist die Schizophrenie mit einer späten Entwicklungsstörung des Gehirns während der Adoleszenz verbunden. Ausgehend von dieser Annahme untersuchten wir eine Stichprobe in dem für die Schizophreniegenese wesentlichen Lebensabschnitt.

Um andere Einflüsse auf die Niacinsensitivität zu minimieren, schlossen wir Personen mit ekzematösen Hautveränderungen, atopischen Erkrankungen sowie Einnahme von Cyclooxygenase-Hemmstoffen und Glucocorticoiden von der Untersuchung aus. In Bezug auf die Medikamenteneinnahme und Hautekzeme entsprachen unsere Ausschlusskriterien denen anderer Niacin-Patch-Test-Studien (Ward et al., 1998; Smesny et al., 2003).

Im Gegensatz zur Neurodermitis finden sich in der Literatur keine Informationen zum Einfluss von allergischem Asthma und allergischer Rhinitis auf die Niacinsensitivität. Da aber auch hier Veränderungen des Membranlipidstoffwechsels in Hautzellen beschrieben worden sind (Rocklin et al., 1986; Leichsenring et al., 1995), definierten wir auch diese Erkrankungen als Ausschlusskriterien. Im Vergleich zu Gesunden werden bei Atopikern erhöhte Linolsäurespiegel und verminderte Konzentrationen der Linolsäurederivate (z.B. Arachidonsäure) gemessen (Manku et al., 1982; Rocklin et al., 1986; Leichsenring et al., 1995; Duchon and Bjorksten, 2001), so dass abweichende Reaktionsweisen im Niacin-Test zu erwarten sind.

Wie bereits 1952 von Illig beschrieben wurde, reagierten auch die von unserer Untersuchung an sich ausgeschlossenen Probanden mit atopischer Dermatitis abweichend auf den Niacinreiz. Im Sinne einer paradoxen Reaktion blasste die Haut ab, anstatt zu röten. Anstelle mit einer Vasodilatation reagieren diese Personen zu einem großen Teil mit einer Vasokonstriktion auf die Niacinapplikation (Illig, 1952; Uehara and Ofuji, 1977; Heyer et al., 1995)

Wir erfassten die atopischen Erkrankungen allein durch eine Standardanamnese. Da die atopische Disposition und besonders die Neurodermitis nicht immer einfach zu

diagnostizieren ist (Uter et al., 2001), könnte es für kommende Untersuchungen hilfreich sein, die Disposition mit genaueren Methoden zu bestimmen [z.B. „Atopie-Score“ (Diepgen et al., 1996)].

### 6.2.2 Niacin-Patch-Test

Es soll zunächst erörtert werden, ob neben Veränderungen der Membranlipide möglicherweise auch andere Faktoren die Gefäßreaktion beeinflussen können. Außerdem erfolgt eine Fehlerbetrachtung des Niacin-Tests und es werden Überlegungen zum Einfluss der Ödembildung auf die Messergebnisse angestellt.

#### *Membranpathologie als Ursache der verminderten Niacinsensitivität*

In den bisherigen Veröffentlichungen zur Niacinsensitivität von Schizophreniepatienten wird von einer Störung des Membranlipid-, bzw. Prostaglandinstoffwechsels als Ursache der verminderten Niacinsensitivität ausgegangen (Horrobin, 1998; Horrobin and Bennett, 1999; Smesny et al., 2000). Die Assoziation der Hautreaktion mit dem PUFA-Gehalt der Membranlipide (Glen et al., 1996) und mit der PLA<sub>2</sub>-Aktivität (Tavares et al., 2003) stellt diese Interpretation auch auf ein stabiles Fundament. Die Bedeutung des Prostaglandinstoffwechsels bei der Reaktionsvermittlung wird weiterhin dadurch unterstrichen, dass Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese die Reaktion abschwächen (Wilkin et al., 1985; Jungnickel et al., 1997).

Trotzdem ist es denkbar, dass mit der Schizophrenie assoziierte Alterationen anderer biologischer Parameter auf die Niacinreaktion Einfluss haben können. So kann beispielsweise ein erhöhter Homocysteinspiegel, wie er bei Schizophreniepatienten häufig nachzuweisen ist (Susser et al., 1998; Levine et al., 2002), die vasomotorische Regulation beeinflussen und die Wirkung vasodilatativer Substanzen abschwächen (Lentz et al., 1996; Eberhardt et al., 2000). Außerdem gibt es Hinweise auf einen bei Schizophrenie abweichenden Stoffwechsel des Stickstoffmonoxids (NO) (Das et al., 1998; Akyol et al., 2002; Xing et al., 2002), welcher einen Anteil an der veränderten Niacinsensitivität haben könnte. NO stimuliert in Gefäßmuskelzellen die Bildung von cGMP und wirkt so als potenter Vasodilatator (Lüllmann et al., 1999b). Demzufolge wäre es möglich, dass Veränderungen der NO-Synthese zu Alterationen der Gefäßreaktion führen können.

Nach aktueller Literaturrecherche wurden diese Faktoren im Niacintest bisher nicht untersucht, so dass ihr Einfluss auf die Niacinsensitivität letztlich unklar ist. Ausgehend von den Erkenntnissen über die Phospholipidpathologie bei Schizophrenie und den bekannten

Reaktionsmechanismen des Niacin-Tests schätzen wir die Bedeutung dieser Parameter für die abgeschwächte Niacinsensitivität als eher gering ein.

#### *Fehlerbetrachtung*

Riemann (2001) berechnete für die spektroskopische Methode des Niacin-Patch-Tests eine maximale systematische Schwankung der Messwerte von 3,7 %. Diese Schwankung ergibt sich aus der Summation folgender methodischer Einflussgrößen:

1. Fehler beim Abwiegen des Niacins
2. Fehler bei der Herstellung der 1 molaren Stammlösung
3. Fehler bei der Herstellung der Verdünnungsreihe
4. Geräteungenauigkeit

Ausgehend von dieser eher geringen Fehlerwahrscheinlichkeit dürften die in unserer Stichprobe aufgetretenen Schwankungen bei allen Niacinkonzentrationen auf Streuungen physiologischer Parameter zurückzuführen sein. Wie sich zeigte, ist die Schwankungsbreite mit früheren Ergebnissen vergleichbar (Riemann, 2001; Smesny et al., 2001a)

Unser Anliegen war es, bekannte methodische Gründe für physiologische Einflüsse auf das Ergebnis im Niacintest zu minimieren. Da die Niacinsensitivität mit einem Maximum um 4.00 Uhr und einem Minimum um 13.00 Uhr tageszeitlichen Schwankungen unterworfen ist (Reinberg et al., 1995) und der Untersuchungszeitpunkt deshalb einen Einfluss auf das Messergebnis haben kann, wurden alle Messungen zwischen 13.00 und 16.00 Uhr durchgeführt.

Um des Weiteren einen möglichen Einfluss der Umgebungstemperatur auf das Testergebnis ungefähr konstant zu halten, wurden alle Untersuchungen im Versuchslabor bei einer Zimmertemperatur zwischen 21° und 24° Celsius durchgeführt.

Die spektroskopische Quantifizierung der Hautrötung hat im Vergleich zu Beurteilungsverfahren mit visuellen Skalen den Vorteil, dass sie als objektive Methode wenig anfällig gegenüber subjektiven Beurteilungsfehlern ist. Dennoch ist das Testergebnis vom Untersucher abhängig, da beispielsweise der Anpressdruck des Messgeräts auf die Haut den lokalen Blutfluss und somit die Messergebnisse verändern kann (Liebold et al., 2000). Um den Einfluss solcher methodischen Variablen zu minimieren, war der Untersucher geübt und ihm war die Gruppenzugehörigkeit der Probanden bei der Untersuchung nicht bekannt.

Gegenüber der Beurteilung mit visuellen Skalen hat die Reflexionsspektroskopie die Besonderheit, dass sie mit der Messung der Hautfarbe lediglich den Farbaspekt der

Niacinreaktion erfasst. Die Ödembildung als zweites Charakteristikum kann mit dieser Methode nicht quantifiziert werden. Das als Ausdruck einer besonders starken Reaktionsweise interpretierte Ödem kann die Rötung vielmehr reduzieren und zu falsch negativen Ergebnissen führen. Diese Tatsache muss bei der Interpretation der spektroskopischen Daten bedacht werden.

### 6.2.3 Zusammenfassung

Unsere Stichprobe ist in der Geschlechterverteilung ausgeglichen und bezüglich des Umfangs mit den Stichprobengrößen anderer Niacinstudien vergleichbar.

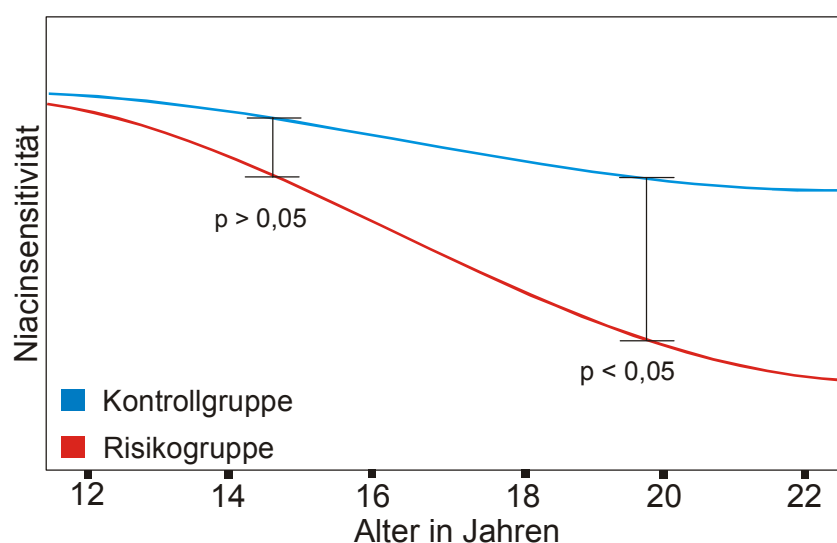
Die von uns gewählte Altersgruppe ist nach aktueller Literaturrecherche noch nicht separat untersucht worden.

Der Niacintest wird in der Schizophrenieforschung zur Untersuchung eines dysregulierten Membranauf- und abbaus genutzt. Diese Interpretation des Messergebnisses ist durch biochemische und klinische Versuche gut begründet. Allerdings bleibt zu klären, ob auch andere Faktoren wie ein erhöhter Homocysteinspiegel oder Stoffwechselveränderungen des Stickstoffmonoxids die Hautreaktion beeinflussen können.

Mit der von Smesny et al. (2001) entwickelten Methode des Niacin-Patch-Tests lässt sich das Erythem einfach, objektiv und mit geringem systematischen Fehler beurteilen. Bei der Interpretation der Daten ist der Einfluss des Ödems auf die Rötungswerte zu berücksichtigen.

### 6.3 Zusammenschau der Ergebnisse und Integration

Insgesamt deuten die vorliegenden Ergebnisse auf Unterschiede im Niacintest zwischen Risiko- und Kontrollprobanden hin. Während die Rötungsfähigkeit bei den genetisch unbelasteten Teilnehmern im Laufe der Adoleszenz nur wenig abnahm, war die Reduktion bei den Risikoprobanden wesentlich stärker ausgeprägt. Dieser in Abb. 25 schematisch dargestellte Prozess bewirkte anscheinend, dass sich die Differenz der mittleren Rötungswerte zwischen Risiko- und Kontrollgruppe mit zunehmendem Alter vergrößerte und zumindest bei den männl. Probanden zu einem signifikanten Gruppenunterschied führte.



**Abb. 25** Schematische Darstellung des Alterseinflusses auf die Niacinsensitivität in Risiko- und Kontrollgruppe und dessen Effekt auf die Ausprägung des Gruppenunterschieds bei den männlichen Probanden.

Somit decken sich unsere Ergebnisse nicht mit denen von Easton et al. (2000), sondern stützen die Annahme von Waldo (1999) und unsere Arbeitshypothese, wonach die bei schizophrenen Patienten vielfach festgestellte verminderte Niacinsensitivität auf einer genetischen Grundlage beruht und die Reaktion im Niacintest deshalb auch bei Personen mit erhöhtem genetischen Risiko reduziert ist.

Nikolov et al. (2002) konnten im Niacintest zwischen schizophrenen Söhnen und ihren Vätern, sowie zwischen schizophrenen Töchtern und ihren Müttern keine Unterschiede der Niacinsensitivität feststellen. Obwohl die Autoren keine Kontrollen untersucht haben, sprechen die Ergebnisse doch auch eher für eine reduzierte Niacinsensitivität der Verwandten, denn hätte bei diesen eine „normale“ Reaktionsweise vorgelegen, wären Unterschiede zu erwarten gewesen. Obwohl schwierig zu interpretieren sprechen somit auch die Ergebnisse von Nikolov et al. (2002) für einen genetischen Hintergrund verminderter Niacinsensitivität.

Unsere Ergebnisse legen weiterhin nahe, dass die genetische Disposition nicht zu einer von Lebensbeginn an herabgesetzten Niacinsensitivität führt. Vielmehr scheinen genetisch beeinflusste Faktoren, welche die Niacinsensitivität reduzieren können, erst während der Adoleszenzentwicklung wirksam zu werden.

Die deutlich stärker ausgeprägte altersassoziierte Verminderung der Rötungsreaktion in der Risikogruppe unserer Stichprobe ist ein starkes Argument für diese Interpretation. Eine andere Erklärung wäre, dass nur ein Teil der Risikoprobanden schwächer als die Kontrollprobanden reagiert hat.

Aus Veröffentlichungen zur Niacinsensitivität von Schizophreniepatienten ist bekannt, dass nicht alle Patienten abgeschwächt auf den Niacinreiz reagieren (Rybakowski and Weterle, 1991; Gottesmann, 1994; Glen et al., 1996; Hudson et al., 1997; Berger and McGorry, 2001; Smesny et al., 2003). Einige Autoren berichten außerdem von einem Zusammenhang der herabgesetzten Niacinreaktion und der Ausprägung negativer Symptome (Glen et al., 1996; Berger and McGorry, 2001; Smesny et al., 2003).

Demzufolge wäre zu erwarten, dass in ähnlicher Weise auch die Verwandten von niacinhyposensitiven Patienten eine schwächere Antwort auf den Niacinreiz zeigen. Es wäre möglich, dass die jüngeren Risikoprobanden in unserer Stichprobe Verwandte von normal niacinsensitiven Patienten waren und deshalb selbst auch normal reagierten. Dagegen könnten die älteren Testteilnehmer Verwandte von hyposensitiven Schizophreniepatienten gewesen sein und deshalb auch abgeschwächt reagiert haben. Unter diesen Voraussetzungen wäre allerdings die ausgeprägte Alterskorrelation in unserer Stichprobe nur ein Zufallsprodukt. Diese Unsicherheit kann nicht abschließend geklärt werden, da wir die erkrankten Angehörigen nicht untersucht haben.

Unter dem Vorbehalt dieser Interpretationsmöglichkeiten ist die in Abb. 16 im Streudiagramm dargestellte stetige Abnahme der Rötungsintensität bei Risikoprobanden aus unserer Sicht am ehesten als Alterseffekt zu interpretieren.

Um zu verstehen, welche Ursachen die von uns festgestellte verminderte Niacinsensitivität der Risikoprobanden haben könnte, sind verschiedene Einflussfaktoren zu berücksichtigen:

Modellhaft könnte man sich mehrere Ursachen für eine Störung der über Prostaglandin vermittelten Niacinreaktion vorstellen. Neben einem Mangel an vielfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) in den Zellmembranen könnte auch ein Defekt auf der Ebene der Phospholipase A<sub>2</sub> oder der Synthesenzyme (Cyclooxygenase, PG-Synthasen) sowie eine



Veränderung am Niacinrezeptor oder eine Störung der cAMP getriggerten Vasodilatation für die verminderte Niacinreaktion verantwortlich sein.

Die Studien zur PLA<sub>2</sub> bei Schizophreniepatienten deckten eine gesteigerte Aktivität des Enzyms auf (Gattaz et al., 1987; 1990; Nojonen et al., 1993; Gattaz et al., 1995; Ross et al., 1997; Lasch et al., 2003). Nach den Analysen von Ross et al. (1997) handelt es sich dabei um eine Ca<sup>2+</sup>-unabhängige PLA<sub>2</sub>. Tavares et al. (2003) konnten nachweisen, dass die gesteigerte Aktivität dieser Ca<sup>2+</sup>-unabhängigen PLA<sub>2</sub> mit einer reduzierten Niacinsensitivität einhergeht.

Da die gesteigerte PLA<sub>2</sub>-Aktivität eine katabole Stoffwechsellaage der Phospholipide begünstigt, kommt es zu einem PUFA-Mangel in den Membranlipiden (Ross et al., 1997), der nicht mehr über die Diät und anabole Mechanismen ausgeglichen werden kann. Folglich sind wahrscheinlich nicht mehr genügend PUFA als Ausgangssubstanzen für die Prostaglandinsynthese vorhanden und die Niacinreaktion fällt schwächer aus (Glen et al., 1996).

Untersuchungen zur Enzymfunktionen von Cyclooxygenase oder PG-Synthasen gibt es nach aktueller Literaturrecherche weder für Schizophreniepatienten, noch für Probanden mit erhöhtem Schizophrenierisiko. Auch bezüglich des erst kürzlich entdeckten Niacinrezeptors in Makrophagenmembranen, der die Reaktion im Niacin-Patch-Test vermitteln soll (Lorenzen et al., 2002), ist derzeit nicht bekannt, ob dessen Funktion bei Schizophrenie verändert ist. Ebenso fanden wir in der Literatur außer den Arbeiten mit dem Niacintest keine Untersuchungen zur Gefäßreagibilität bei Schizophrenen.

Obwohl letztlich noch nicht eindeutig geklärt ist, auf Grund welches Mechanismus' die Niacinsensitivität gestört ist, kommt doch ein Mangel an PUFA in den Zellmembranen als Ursache in Frage. Die erstmals von Vaddadi et al. (1986) festgestellte Verminderung des PUFA-Gehalts in Membranlipiden von Schizophreniepatienten wurde mittlerweile in zahlreichen Studien repliziert (Glen et al., 1994; Yao et al., 1994; Peet et al., 1995; Assies et al., 2001; Khan et al., 2002) und der Zusammenhang des PUFA-Gehalts in Zellmembranen mit der Niacinsensitivität dargestellt (Glen et al., 1996).

Diesen Annahmen und Befunden folgend, weisen die Ergebnisse unserer Stichprobe auf eine Abnahme der membrangebundenen PUFA bei den Risikoprobanden während der Adoleszenzentwicklung hin.

Es gibt zwar noch keine Untersuchungen zum PUFA-Gehalt von Zellmembranen genetisch belasteter Personen, aber die Ergebnisse von  $^{31}\text{P}$ -MRS Studien deuten auch bei Risikoprobanden auf einen verstärkten Abbau der Phospholipide hin (Klemm et al., 2001a; Rzanny et al., 2003). In diesen beiden Studien wurden ebenfalls Kinder und Jugendliche mit erhöhtem genetischem Schizophrenierisiko untersucht. Gegenüber Kontrollen fanden sich bei ihnen erhöhte Spiegel von Phosphodiestern (PDE = Abbauprodukte der Phospholipide) woraus die Autoren auf einen verstärkten Abbau der Membranlipide schlossen. Diese Ergebnisse decken sich mit dem Fallbericht von Keshavan et al. (1991) über einen Patienten, bei dem sich bereits vor Ausbruch der Psychose in einer  $^{31}\text{P}$ -MRS-Untersuchung Hinweise auf einen gesteigerten Abbau der Membranlipide ergaben.

Welche Ursachen können nun für die postulierte Reduktion der PUFA in Zellmembranen von Risikoprobanden während der Adoleszenz verantwortlich sein?

Die maßgeblich am Abbau der Phospholipide beteiligten Enzyme sind die Phospholipasen. Die Aktivität einer  $\text{Ca}^{2+}$ -unabhängige  $\text{PLA}_2$  ist bei Schizophreniepatienten erhöht, kann den vermehrten Phospholipidabbau erklären (Ross et al., 1997) und ist mit der reduzierten Niacinsensitivität assoziiert (Hudson et al., 1997; Tavares et al., 2003). Hudson et al. (1996) konnten im Vergleich schizophrener Patienten mit gesunden Kontrollen Unterschiede in der Promoterregion eines für eine cytosolische  $\text{PLA}_2$  kodierenden Gens feststellen. Nach Ansicht der Autoren könnte dies zu Veränderungen der  $\text{PLA}_2$ -Aktivität führen.

Ausgehend von diesen Hinweisen auf eine genetisch bedingte Veränderung der  $\text{PLA}_2$ -Aktivität bei Patienten könnten unsere Ergebnisse darauf hindeuten, dass der Gendefekt auch bei den erstgradig Verwandten in unserer Stichprobe wirksam wurde und es über die gesteigerte Aktivität der  $\text{PLA}_2$  zu einem verstärkten Abbau der Phospholipide und somit zu einer reduzierten Niacinsensitivität kam.

Trotzdem bleibt die Frage offen, wieso in unserer Stichprobe die Niacinsensitivität zu Beginn der Adoleszenz auf einen normalen PUFA-Gehalt der Membranlipide, bzw. eine normale  $\text{PLA}_2$ -Aktivität hindeutete und sich erst im Laufe der weiteren Entwicklung Unterschiede ergaben. Wäre eine gestörte  $\text{PLA}_2$ -Funktion verantwortlich, so dürfte sich auch diese Störung erst im Laufe der Adoleszenz manifestieren. Hierüber liegen bisher keine Daten vor.

Eine mögliche Erklärung könnte in den hormonellen Umstellungen während der Pubertätsentwicklung liegen. Unseres Wissens ist bis jetzt lediglich im Tierversuch für eine ovarielle Phospholipase  $\text{A}_2$  nachgewiesen worden, dass gonadotrope Hormone und Östrogene

die Genexpression anheben (Fayard et al., 1994; Ben-Shlomo et al., 1997) und Gonadotropine außerdem die Aktivität der PLA<sub>2</sub> steigern können (Bonney and Wilson, 1993).

Diese Ergebnisse sind sicherlich nicht ohne weiteres auf andere Isoenzyme aus der PLA<sub>2</sub>-Gruppe übertragbar. Dennoch wäre es möglich, dass zumindest bei einem Teil der Schizophreniepatienten und Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko ein genetischer Defekt einer PLA<sub>2</sub> vorliegt, der eine abnorme PLA<sub>2</sub>-Aktivität oder Vulnerabilität der Genexpression gegenüber der Regulation durch Gonadotropine, Östrogene oder Androgene bewirkt.

Während der Pubertät steigen die Spiegel der Gonadotropine und anderer Sexualhormone an. Gemäß dem hier postulierten Gendefekt käme es erst während dieses Zeitraums zu einer verstärkten Aktivierung der PLA<sub>2</sub> und somit zu einem gesteigerten Abbau der PUFA in den Phospholipiden.

Da gesteigerte PLA<sub>2</sub>-Aktivität und verminderter PUFA-Gehalt mit einer Hyposensitivität im Niacintest assoziiert sind (Glen et al., 1996; Tavares et al., 2003), wäre es möglich, so die mit dem Alter nachlassende Niacinreaktion bei den Risikoprobanden zu erklären.

Diese Hypothese könnte durch Untersuchungen zur Hormonsensitivität der PLA<sub>2</sub>-Aktivität und Expression bei Schizophreniepatienten überprüft werden.

Eine alternative Erklärung für die Abnahme der Niacinsensitivität bei den genetisch belasteten Probanden wäre eine vermehrte Schädigung der Membranlipide durch gesteigerten oxidativen Stress (Reddy and Yao, 1996).

Oxidativer Stress wird durch potentiell toxische freie Radikale vermittelt. Dabei handelt es sich um hochreaktive chemische Substanzen mit ungepaarten Elektronen, die nahezu alle im Organismus vorkommenden Strukturen oxidativ verändern und somit schädigen können. Die wichtigsten Vertreter sind Superoxid-Radikale (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) und Hydroxyl-Radikale (HO<sup>•</sup>).

Besonders anfällig für die Oxidation sind die mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA), da der CH<sub>2</sub>-Gruppe zwischen zwei Doppelbindungen besonders leicht ein H-Atom entzogen werden kann. In einer weiteren sauerstoffabhängigen Reaktion wird ein Alkyldioxy-Radikal gebildet, welches wiederum eine weitere Fettsäure oxidiert (Löffler, 1998). Dieser Prozess führt zu einer Kettenreaktion, die bewirkt, dass autokatalytisch immer mehr Lipidperoxide gebildet und die Zellmembranen geschädigt werden.

Für die Entgiftung reaktiver Sauerstoffspezies werden Antioxidantien benötigt, welche entweder die Bildung und Wirkung freier Radikale vermindern oder deren Schäden beheben (Löffler, 1998). Wichtige enzymatische Antioxidantien sind die Superoxiddismutasen (SOD), die Glutathionperoxidasen (GSH-Px) und die Katalasen (CAT).

Es gibt zahlreiche Hinweise dafür, dass die bei Schizophreniepatienten konstatierte Membranpathologie durch gesteigerten oxidativen Stress bedingt ist (Reddy and Yao, 1996; Mahadik et al., 2001; Yao et al., 2001; Akyol et al., 2002). Anhaltspunkte für den gestörten Metabolismus freier Radikale ergeben sich aus der abnormen Aktivität der antioxidativ wirksamen Enzyme SOD, GSH-Px und CAT (Abdalla et al., 1986; Reddy et al., 1991; Mukerjee et al., 1996; Yao et al., 2001; Akyol et al., 2002) und Parametern, die auf eine verstärkte Lipidperoxidbildung hinweisen (Mahadik and Scheffer, 1996; Mahadik et al., 1998; Yao et al., 2001; Akyol et al., 2002; Khan et al., 2002; Arvindakshan et al., 2003).

In zwei Studien konnte nachgewiesen werden, dass bei Schizophrenen die Plasmalipidperoxide (Produkte oxidativ geschädigter PUFA) negativ mit dem PUFA-Gehalt der Membranlipide assoziiert sind (Khan et al., 2002; Arvindakshan et al., 2003). Nach Ansicht der Autoren kommt somit erhöhter oxidativer Stress als wahrscheinliche Ursache für den PUFA-Mangel bei Schizophreniepatienten in Frage. Außerdem konnten Kuo et al. (1995) im Tiermodell nachweisen, dass gesteigerter oxidativer Stress die Aktivität der PLA<sub>2</sub> erhöht. So kann oxidativer Stress auch indirekt einen verstärkten Abbau der PUFA bewirken.

Die Belastung des menschlichen Organismus durch oxidativen Stress ist nicht während aller Lebensabschnitte gleich groß, sondern nimmt mit steigendem Lebensalter zu (Phillips et al., 2000; Inal et al., 2001; Yao et al., 2001; Erden-Inal et al., 2002). Entsprechend verändern sich die Aktivitäten der antioxidativ wirksamen Enzyme (Yao et al., 2001). Inal et al. (2001) konnten zeigen, dass die Enzymaktivitäten bei einer Gruppe 12 – 24 jähriger gesunder Probanden hoch signifikant ( $p < 0.001$ ) über derjenigen der 0,2 – 12 Jährigen liegen. Ähnliche signifikante altersassoziierte Modifikationen der Enzymaktivität von SOD, GSH-Px und Glutathion-Reduktase beschreiben auch Ceballos-Picot et al. (1992).

Diese Ergebnisse legen nahe, dass sich der menschliche Organismus während der Adoleszenz durch verstärkte Aktivierung antioxidativ wirkender Enzyme an den zunehmenden oxidativen Stress anpasst.

Ausgehend von diesen Untersuchungsergebnissen wäre anzunehmen, dass sich Störungen der antioxidativen Abwehr besonders während der Adoleszenz auf den Stoffwechsel freier Radikaler auswirken.

Wenn oxidativer Stress den PUFA-Gehalt reduziert, und der Niacin-Test den PUFA-Gehalt reflektiert, sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass die Belastung durch oxidativen Stress in

der Risikogruppe (insbesondere bei den männlichen Probanden) während der Adoleszenz stärker zunahm als bei den Kontrollen.

Während die sich andeutende mittelstark ausgeprägte Alterskorrelation der Rötungsreaktion in der Kontrollgruppe eventuell den normalen Anstieg der Belastung durch freie Radikale widerspiegelte, könnte die ausgeprägte Abnahme der Niacinsensitivität in der Risikogruppe als Ausdruck einer sich manifestierenden Insuffizienz der antioxidativen Systeme interpretiert werden.

Unsere Ergebnisse deuten demzufolge darauf hin, dass sich der bei Patienten gesteigerte oxidative Stress auch bei genetisch belasteten Personen manifestiert. Der kritische Zeitpunkt, an dem die genetisch determinierten antioxidativen Enzymsysteme die ansteigende Belastung durch freie Radikale nicht mehr adäquat kompensieren können, würde demnach in der Adoleszenz liegen.

#### 6.4 Membranpathologie und Theorie der späten Hirnreifungsstörung

Die Schlussfolgerung aus unseren Ergebnissen, wonach sich bei genetisch belasteten Personen während der Adoleszenz pathologische Veränderungen der Membranlipide manifestieren, lässt sich in das von Feinberg (1982-1983) begründete Konzept der Schizophreniegenese integrieren. Nach Feinberg bedingt ein Defekt der Hirnreifung während der Adoleszenz die Erkrankung an Schizophrenie. Als Ursache dieser Reifungsstörung postuliert Feinberg einen Defekt im Prozess der synaptischen Elimination.

Der normale Prozess der synaptischen Verschaltung läuft regionenspezifisch in mehreren Phasen ab. Während der Perinatalperiode und in den ersten Lebensjahren beobachtet man zunächst eine Überproduktion synaptischer Verbindungen, bevor es dann mit Beginn der späten Kindheit zu einer stetigen Reduktion der Synapsen kommt, die sich bis in die späte Adoleszenz hinein fortsetzt (Huttenlocher and Dabholkar, 1997; Luna and Sweeney, 2001). Diese auch als „pruning“ bezeichnete synaptische Elimination ist normalerweise ein selektiv verlaufender Prozess zur Optimierung kognitiver Fähigkeiten, bei dem „überschüssige“ Synapsen abgebaut werden und somit die Effizienz der verbleibenden, funktionell wichtigen Verbindungen verbessert wird.

Feinberg (1982-1983) diskutiert mehrere mögliche Varianten einer synaptogenen Reifungsstörung als Krankheitsauslöser. Demnach werden entweder zu wenige oder zu viele synaptische Verbindungen eliminiert. Heute weisen die Ergebnisse der meisten Untersuchungen darauf hin, dass es bei Schizophreniepatienten in bestimmten Hirnregionen eher zu einer pathologisch verstärkten Elimination (Hyperpruning) als zu einem „Hypopruning“ kommt (Keshavan et al., 1994; Smythies, 1998).

Neben histologischen Befunden (Eastwood and Harrison, 1995; Selemon et al., 1995; Glantz and Lewis, 2000) stützen auch Ergebnisse der funktionellen Bildgebung die „Hyperpruning-Theorie“. In ihrer  $^{31}\text{P}$ -Magnetresonanzspektroskopie ( $^{31}\text{P}$ -MRS) Untersuchung fanden Pettegrew et al. (1991) bei einer Gruppe schizophrener Patienten erniedrigte Level der Phosphomonoester (Phospholipidvorstufen) und erhöhte Level der Phosphodiester (Phospholipidabbauprodukte) und interpretierten diesen Befund als Hinweis auf gesteigerte synaptische Eliminierungsprozesse während der Adoleszenz.

Smythies (1998) postuliert, dass eine abnormale Funktion an Glutamat-Rezeptoren der Synapsen das Hyperpruning und somit den Verlust von Neuropil und interneuronalen Verbindungen bewirkt. Als möglichen Mechanismus für die Störung der Glutamat-

Rezeptoren benennt er eine reduzierte antioxidative Abwehr, die zur Folge hat, dass synaptische Strukturen von freien Radikalen geschädigt werden. Smythies (1998) geht davon aus, dass diese reduzierte antioxidative Abwehr sowohl für das Hyperpruning als auch für die bei Schizophreniepatienten festzustellende Störung der Membranlipidkomposition verantwortlich sein kann. Demzufolge könnte eine gestörte Zusammensetzung der Membranlipide als Marker für gesteigerten oxidativen Stress dienen, und auf eine gesteigerte synaptische Elimination hinweisen.

Auch Horrobin (1998), der die Pathologie des Phospholipidmetabolismus als biochemische Grundlage einer Hirnreifungsstörung sieht, postuliert einen Zusammenhang zwischen gestörtem Pruningprozess und veränderter Membranlipidkomposition (Horrobin, 1998; Horrobin and Bennett, 1999).

Im Gegensatz zu Smythies (1998), der Hyperpruning und Membranpathologie auf die gleiche Ursache (oxidativer Stress) zurückführt, vermutet Horrobin (1998), dass die veränderte Membranzusammensetzung selbst ursächlich für den gestörten Pruningprozess ist. Ausgehend von dem hohen PUFA-Gehalt der synaptosomalen Membrananteile (Breckenridge et al., 1972; Sun and Sun, 1972; Horrobin, 1998) stellt Horrobin (1998) die Bedeutung der Phospholipide für Synaptogenese und Remodelling-Prozesse dar. PLA<sub>2</sub> und COX-2 sind während der Synapsenbildung hoch aktiv (Negre-Aminou et al., 1996; Smalheiser et al., 1996) und die COX-2-Aktivität ist in Nervenendigungen auch während der synaptischen Elimination gesteigert (Kaufmann et al., 1996). In Anbetracht der Bedeutung der Phospholipide für Synapsenbildung und -elimination geht Horrobin (1998) davon aus, dass Störungen des Phospholipidmetabolismus zu abnormen Remodellingprozessen führen müssen.

Auch Walker et al. (1999) vermuten, dass eine Störung im Phospholipidmetabolismus im Sinne einer gesteigerten PLA<sub>2</sub>-Aktivität den Pruningprozess ungünstig beeinflussen kann und somit als prädisponierender Faktor für eine spätere Schizophrenie wirken könnte.

Unabhängig von der Frage, ob Störungen des Phospholipidmetabolismus Ursache einer abnormen Hirnreifung sind (Horrobin, 1998; Walker et al., 1999), oder ob Hyperpruning und Membranlipidpathologie durch dieselben Mechanismen bedingt sind (Smythies, 1998) stützen unsere Ergebnisse Feinbergs Hypothese der adoleszenten Hirnreifungsstörung.

Unsere Beobachtung, dass sich die Niacinsensitivität zwischen Risiko- und Kontrollgruppe zu Beginn der Adoleszenz nicht unterschied und erst die weitere Entwicklung zu

Gruppenunterschieden in der späten Adoleszenz führte, deckt sich zeitlich mit der postulierten Pathologie der synaptischen Elimination.

In genau dem nach Feinberg für die Schizophreniegenese wesentlichen Lebensabschnitt scheint sich bei zumindest einem Teil der Personen mit erhöhtem Risiko für die Schizophrenie eine Störung des Phospholipidstoffwechsels zu manifestieren.

Somit unterstreichen die Ergebnisse unserer Untersuchung die Bedeutung des Jugendalters für die Schizophreniegenese. Da der Umfang unserer Stichprobe als eher gering einzuschätzen ist und somit die statistische Aussagekraft nicht ohne Vorbehalte zu bewerten ist, sollten die Ergebnisse in einer umfangreicheren Untersuchung repliziert werden.



## 7 Schlussfolgerungen

In unserer Untersuchung zeigte sich bei einem Teil der Personen mit erhöhtem genetischem Schizophrenierisiko eine abgeschwächte Niacinsensitivität. Außerdem konnten wir darstellen, dass die Niacinreaktion von Risikoprobanden während der Adoleszenz mit steigendem Alter signifikant abnimmt. Diese Altersabhängigkeit ist bei Risikoprobanden in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Die in unserer Stichprobe reduzierte Niacinsensitivität spricht für eine genetisch bedingte Störung des Phospholipidmetabolismus bei Schizophrenie und kann evtl. als Merkmal für eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber der Schizophrenie („trait marker“) interpretiert werden. Aus der Altersabhängigkeit der Reaktion in der Risikogruppe lässt sich weiterhin ableiten, dass die Niacinsensitivität bei Personen mit genetischem Schizophrenierisiko während der Adoleszenz stark abnimmt. Da sich bei den  $\leq 16$ jährigen Probanden noch kein Gruppeneffekt bezüglich der Niacinsensitivität nachweisen ließ, sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass für die abgeschwächte Niacinreaktion ursächliche Prozesse während der Adoleszenzentwicklung wirksam werden.

Die reduzierte Niacinsensitivität wird als Ausdruck einer Stoffwechselstörung der Phospholipide interpretiert. Einige Autoren sehen diese Membranlipidpathologie im Zusammenhang mit einer gestörten Hirnentwicklung. Insbesondere die erstmals von Feinberg (1982) postulierte Störung der synaptischen Modulation während der Adoleszenzentwicklung bei Schizophrenie wird in Zusammenhang mit der Phospholipidpathologie gebracht (Horrobin, 1998; Smythies, 1998; Horrobin and Bennett, 1999; Walker et al., 1999).

Die in unserer Stichprobe vorhandenen Hinweise auf eine Manifestation der Niacinhyposensitivität während der Adoleszenzentwicklung decken sich bzgl. des Lebensalters mit der von Feinberg (1982) postulierten Hirnentwicklungsstörung.

Die Abnahme der Niacinsensitivität könnte ein Merkmal für pathologische Prozesse (z.B. oxidativer Stress) sein, welche eine Hirnentwicklungsstörung bedingen. Somit könnte die Abnahme der Niacinsensitivität eine Zunahme der Vulnerabilität während der Adoleszenzentwicklung anzeigen.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass sich aus weiteren Studien zu Membranpathologie bei Kindern und Jugendlichen mit erhöhtem genetischen Schizophrenierisiko (z.B. PUFA-Komposition von Zellmembranen; PLA<sub>2</sub>-Aktivität; Untersuchungen zur Belastung durch

oxidativen Stress, bzw. zur Funktion antioxidativer Enzymsysteme) interessante Ergebnisse und Erklärungsansätze für die Schizophreniegenese ergeben könnten.

In weiteren Studien sollten unsere Ergebnisse durch methodisch kombinierte Ansätze ergänzt und durch größere Stichproben unterlegt werden.

Des Weiteren deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die Reflexionsspektroskopie zwar für die Erythembeurteilung gut geeignet ist, aber ein Ödem als zweites Charakteristikum der Niacinreaktion nur unzureichend erfasst werden kann. Bei der Fortführung der Niacinstudie an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der FSU Jena wird deshalb die Niacinreaktion jetzt zusätzlich zur Reflexionsspektroskopie anhand visueller Skalen beurteilt. Weiterhin werden Strategien zur besseren Erfassung der atopischen Disposition ermittelt, da diese die Niacinreaktion beeinflussen kann.

---

**Literaturverzeichnis**

- Abdalla DS, Monteiro HP, Oliveira JA and Bechara EJ. 1986. Activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in schizophrenic and manic-depressive patients. *Clin Chem* 32:805-807.
- Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioglu E, Unal S, Sogut S, Ozyurt H and Savas HA. 2002. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26:995-1005.
- Andersson RG, Aberg G, Brattsand R, Ericsson E and Lundholm L. 1977. Studies on the mechanism of flush induced by nicotinic acid. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 41:1-10.
- Andreasen NC. 1985. Positive vs. negative schizophrenia: a critical evaluation. *Schizophr Bull* 11:380-389.
- Andreasen NC and Olsen S. 1982. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 39:789-794.
- Arnold SE. 1999. Neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia: insights from neuropathology. *Dev Psychopathol* 11:439-456.
- Arvindakshan M, Sitasawad S, Debsikdar V, Ghate M, Evans D, Horrobin DF, Bennett C, Ranjekar PK and Mahadik SP. 2003. Essential polyunsaturated fatty acid and lipid peroxide levels in never-medicated and medicated schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 53:56-64.
- Assies J, Lieveise R, Vreken P, Wanders RJ, Dingemans PM and Linszen DH. 2001. Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group. *Biol Psychiatry* 49:510-522.
- Basketter DA and Wilhelm KP. 1996. Studies on non-immune immediate contact reactions in an unselected population. *Contact Dermatitis* 35:237-240.
- Ben-Shlomo I, Kol S, Ando M, Altman KR, Putowski LT, Rohan RM and Adashi EY. 1997. Ovarian expression, cellular localization, and hormonal regulation of rat secretory phospholipase A2: increased expression by interleukin-1 and by gonadotropins. *Biol Reprod* 57:217-225.
- Berger G and McGorry P. 2001. The topical niacin flush test - a new assessment scale. *World Journal of Biological Psychiatry* 2:134 - 135.
- Berger GE, Wood SJ, Pantelis C, Velakoulis D, Wellard RM and McGorry PD. 2002. Implications of lipid biology for the pathogenesis of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 36:355-366.
- Bogerts B, Bernstein H-G and Danos P. 1999. Recent Neuropathological Approaches in Schizophrenia Research: Analysis of Entorhinal and Thalamic Architecture. In: Gattaz WF, Häfner H, editors. *Search for the Causes of Schizophrenia, Vol.4 Balance of the Century*. Darmstadt; Berlin: Steinkopff; Springer. p 235-250.
- Bonney RC and Wilson CA. 1993. Hormonal control of ovarian phospholipase A2 activity in rats. *J Reprod Fertil* 99:201-208.
- Bortz J, Lienert GA and Boehnke K. 1990. *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik*. Berlin (u.a.): Springer.
- Breckenridge WC, Gombos G and Morgan IG. 1972. The lipid composition of adult rat brain synaptosomal plasma membranes. *Biochim Biophys Acta* 266:695-707.
- Brosius F. 1998. *SPSS 8.0: Professionelle Statistik unter Windows*. Bonn: MTP-Verlag GmbH.
- Burstein S, Hunter SA, Latham V, Mechoulam R, Melchior DL, Renzulli L and Tefft RE, Jr. 1986. Prostaglandins and cannabis XV. Comparison of enantiomeric cannabinoids in stimulating prostaglandin synthesis in fibroblasts. *Life Sci* 39:1813-1823.

- Calkin AC, Sudhir K, Honisett S, Williams MR, Dawood T and Komesaroff PA. 2002. Rapid potentiation of endothelium-dependent vasodilation by estradiol in postmenopausal women is mediated via cyclooxygenase 2. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5072-5075.
- Carlson SE, Carver, J. D. and House, S. G. 1986. High fat diets varying in ratios of polyunsaturated to saturated fatty acid and linoleic to linoleic acid: A comparison of rat neural and red cell membrane phospholipids. *J Nutr* 116:718-725.
- Carlsson A. 1978. Does dopamine have a role in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 13:3-21.
- Ceballos-Picot I, Nicole A, Clement M, Bourre JM and Sinet PM. 1992. Age-related changes in antioxidant enzymes and lipid peroxidation in brains of control and transgenic mice overexpressing copper-zinc superoxide dismutase. *Mutat Res* 275:281-293.
- Chalon S, Vancassel S, Zimmer L, Guilloteau D and Durand G. 2001. Polyunsaturated fatty acids and cerebral function: focus on monoaminergic neurotransmission. *Lipids* 36:937-944.
- Christensen O and Christensen E. 1988. Fat consumption and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 78:587-591.
- Connor WE, Lin, D. S. and Nevringner, M. 1993. Is the docosahexaenoic acid (DHA) content of erythrocytes a marker for the DHA content of brain phospholipids ? *FASEB J* 7:A152.
- Connor WE, Neuringer M and Lin DS. 1990. Dietary effects on brain fatty acid composition: the reversibility of n-3 fatty acid deficiency and turnover of docosahexaenoic acid in the brain, erythrocytes, and plasma of rhesus monkeys. *J Lipid Res* 31:237-247.
- Copolov D and Crook J. 2000. Biological markers and schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 34 Suppl:S108-112.
- Cosway R, Byrne M, Clafferty R, Hodges A, Grant E, Abukmeil SS, Lawrie SM, Miller P and Johnstone EC. 2000. Neuropsychological change in young people at high risk for schizophrenia: results from the first two neuropsychological assessments of the Edinburgh High Risk Study. *Psychol Med* 30:1111-1121.
- Daekin JFW. 1999. Outstanding Issues in Neuropathology and Neurochemistry of Schizophrenia. In: Gattaz WF, Häfner H, editors. *Search for the Causes of Schizophrenia, Vol.4 Balance of the Century*. Darmstadt; Berlin: Steinkopff; Springer. p 279-290.
- Das I, Ramchand CN, Gliddon A and Hirsch SR. 1998. Nitric oxide, free radicals and polyamines may have a role in the membrane pathology of schizophrenia. *Neuropsychobiology* 37:65-67.
- Delion S, Chalon S, Guilloteau D, Besnard JC and Durand G. 1996. alpha-Linolenic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *J Neurochem* 66:1582-1591.
- Diepgen TL, Sauerbrei W and Fartasch M. 1996. Development and validation of diagnostic scores for atopic dermatitis incorporating criteria of data quality and practical usefulness. *J Clin Epidemiol* 49:1031-1038.
- Duchen K and Bjorksten B. 2001. Polyunsaturated n-3 fatty acids and the development of atopic disease. *Lipids* 36:1033-1042.
- Duckles SP, Krause DN and Miller VM. 1996. Effects of gonadal steroids on vascular function. *J Pharmacol Exp Ther* 279:1-3.
- Easton T, Hirsch SR, Das I, Kidane L, Richardson AJ and Puri BK. 2000. B.189. The Relationship of the Area Under the Niacin Flush Dose-Response Curve and Schizophrenia Status. *Schizophr Res* 41:244.
- Easton T, Richardson AJ, Hall AD, Kidane L, Das I and Puri BK. 1999. The Niacin Flush Test as an Index of Fatty Acid Deficiency in Schizophrenia. *Schizophr Res* 36:307-308.
- Eastwood SL and Harrison PJ. 1995. Decreased synaptophysin in the medial temporal lobe in schizophrenia demonstrated using immunohistochemistry. *Neuroscience* 69:339-343.

- Eaton. 1999. Evidence for Universality and Uniformity of Schizophrenia around the World: Assessment and Implications. In: Gattaz WF, Häfner H, editors. Search for the Causes of Schizophrenia, Vol.4 Balance of the Century. Darmstadt; Berlin: Steinkopff; Springer. p 21-33.
- Eberhardt RT, Forgione MA, Cap A, Leopold JA, Rudd MA, Trolliet M, Heydrick S, Stark R, Klings ES, Moldovan NI, Yaghoubi M, Goldschmidt-Clermont PJ, Farber HW, Cohen R and Loscalzo J. 2000. Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 106:483-491.
- Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P and van Rensburg SJ. 2002. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:1596-1598.
- Erden-Inal M, Sunal E and Kanbak G. 2002. Age-related changes in the glutathione redox system. *Cell Biochem Funct* 20:61-66.
- Farooqui AA, Horrocks LA and Farooqui T. 2000. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders. *Chem Phys Lipids* 106:1-29.
- Fayard JM, Chanal S, Felouati B, Macovschi O, Lagarde M, Pageaux JF and Laugier C. 1994. Regulation of quail oviduct phospholipase A2 activity by estradiol. *Eur J Endocrinol* 131:205-212.
- Feinberg I. 1982. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 17:319-334.
- Feinberg I. 1982-1983. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 17:319-334.
- Fenton WS, Hibbeln J and Knable M. 2000. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 47:8-21.
- Fiedler P, Wolkin A and Rotrosen J. 1986. Niacin-induced flush as a measure of prostaglandin activity in alcoholics and schizophrenics. *Biol Psychiatry* 21:1347-1350.
- Fukuzako H. 2001. Neurochemical investigation of the schizophrenic brain by in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *World J Biol Psychiatry* 2:70-82.
- Fulton CT and Stallone JN. 2002. Sexual dimorphism in prostanoid-potentiated vascular contraction: roles of endothelium and ovarian steroids. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283:H2062-2073.
- Gattaz WF, Behrens S, De Vry J and Häfner H. 1992. Östradiol hemmt Dopamin-vermittelte Verhaltensweisen bei Ratten - ein Tiermodell zur Untersuchung der geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 60:8-16.
- Gattaz WF, Hubner CV, Nevalainen TJ, Thuren T and Kinnunen PK. 1990. Increased serum phospholipase A2 activity in schizophrenia: a replication study. *Biol Psychiatry* 28:495-501.
- Gattaz WF, Kollisch M, Thuren T, Virtanen JA and Kinnunen PK. 1987. Increased plasma phospholipase-A2 activity in schizophrenic patients: reduction after neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry* 22:421-426.
- Gattaz WF, Schmitt A and Maras A. 1995. Increased platelet phospholipase A2 activity in schizophrenia. *Schizophr Res* 16:1-6.
- Gattaz WF, Vogel P, Riecher-Rössler A and Soddu G. 1994. Influence of the menstrual cycle phase on the therapeutic response in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 36:137-139.
- Gerhardt U, Hillebrand U, Mehrens T and Hohage H. 2000. Impact of estradiol blood concentrations on skin capillary Laser Doppler flow in premenopausal women. *Int J Cardiol* 75:59-64.
- Glantz LA and Lewis DA. 2000. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57:65-73.
- Glen AI, Cooper SJ, Rybakowski J, Vaddadi K, Brayshaw N and Horrobin DF. 1996. Membrane fatty acids, niacin flushing and clinical parameters. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 55:9-15.

- Glen AI, Glen EM, Horrobin DF, Vaddadi KS, Spellman M, Morse-Fisher N, Ellis K and Skinner FS. 1994. A red cell membrane abnormality in a subgroup of schizophrenic patients: evidence for two diseases. *Schizophr Res* 12:53-61.
- Gottesmann II. 1994. Some genetic findings on schizophrenia. In: Gross G, editor. *Perspektiven psychiatrischer Forschung und Praxis*. p 55-64.
- Häfner H. 2000a. Das Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungs-Modell. In: *Das Rätsel Schizophrenie: eine Krankheit wird entschlüsselt*. München: Beck. p 236-241.
- Häfner H. 2000b. Der Einfluss von Östrogen auf das Erkrankungsalter. In: *Das Rätsel Schizophrenie: eine Krankheit wird entschlüsselt*. München: Beck. p 124-127.
- Häfner H. 2000c. Die familiäre (genetische) Übertragung der Krankheitsdisposition. In: *Das Rätsel Schizophrenie: eine Krankheit wird entschlüsselt*. München: Beck. p 254-266.
- Häfner H. 2000d. Liegt die Ursache für die Schizophrenie in einem Ungleichgewicht des Neurotransmitterstoffwechsels im Gehirn? In: *Das Rätsel Schizophrenie: eine Krankheit wird entschlüsselt*. München: Beck. p 299-305.
- Häfner H, Behrens S, De Vry J and Gattaz WF. 1991b. An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behavior: implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Res* 38:125-134.
- Häfner H, Behrens S, De Vry J and Gattaz WF. 1991c. Oestradiol enhances the vulnerability threshold for schizophrenia in women by an early effect on dopaminergic neurotransmission. Evidence from an epidemiological study and from animal experiments. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 241:65-68.
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Stein A, Könnecke R and Hambrecht M. 1999. Onset and Prodromal Phase as Determinants of the Course. In: Gattaz WF, Häfner AW, editors. *Search for the Causes of Schizophrenia, Vol.4 Balance of the Century*. Darmstadt; Berlin: Steinkopff; Springer. p 35-58.
- Häfner H, Riecher A, Maurer K, Fatkenheuer B, Löffler W, an der Heiden W, Munk-Jorgensen P and Stromgren E. 1991a. Geschlechtsunterschiede bei schizophrenen Erkrankungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 59:343-360.
- Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD and Drevon CA. 2003. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 111:e39-44.
- Heyer G, Berg P and Hornstein OP. 1995. Verlaufsbeobachtung der kutanen paradoxen Gefäßreaktion bei Atopikern während und nach Ekzemschüben. *Hautarzt* 46:22-27.
- Hibbeln JR, Makino KK, Martin CE, Dickerson F, Boronow J and Fenton WS. 2003. Smoking, gender, and dietary influences on erythrocyte essential fatty acid composition among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Biol Psychiatry* 53:431-441.
- Hock CE and Passmore JC. 1985. Mechanisms mediating canine renal vasoconstriction induced by nicotine infusion. *Life Sci* 37:1997-2003.
- Hoffer A. 1969. Adverse effects of niacin in emergent psychosis. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 207:1355.
- Horrobin DF. 1980a. Schizophrenia: a biochemical disorder? *Biomedicine* 32:54-55.
- Horrobin DF. 1980b. Niacin flushing, Prostaglandin E3 and evening primrose oil. A possible objective test monitoring therapy in schizophrenia. *Journal of Orthomolecular Psychiatry* 9:33-34.
- Horrobin DF. 1998. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res* 30:193-208.
- Horrobin DF and Bennett CN. 1999. The Membrane Phospholipid Concept of Schizophrenia. In: Gattaz WF, Häfner H, editors. *Search for the Causes of Schizophrenia, Vol.4 Balance of the Century*. Darmstadt; Berlin: Steinkopff; Springer. p 261-277.
- Horrobin DF, Glen AI and Vaddadi K. 1994. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res* 13:195-207.

- Horrobin DF, Manku MS, Hillman H, Iain A and Glen M. 1991. Fatty acid levels in the brains of schizophrenics and normal controls. *Biol Psychiatry* 30:795-805.
- Hudson CJ, Kennedy JL, Gotowiec A, Lin A, King N, Gojtan K, Macciardi F, Skorecki K, Meltzer HY, Warsh JJ and Horrobin DF. 1996. Genetic variant near cytosolic phospholipase A2 associated with schizophrenia. *Schizophr Res* 21:111-116.
- Hudson CJ, Lin A, Cogan S, Cashman F and Warsh JJ. 1997. The niacin challenge test: clinical manifestation of altered transmembrane signal transduction in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 41:507-513.
- Hughlings-Jackson J-H. 1887. Remarks on evolution and dissolution of the nervous system. *J Ment Sci* 33:25-48.
- Huttenlocher PR and Dabholkar AS. 1997. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 387:167-178.
- Illig. 1952. Die Reaktion der Haut des Neurodermitikers auf zwei nikotinsäureesterhaltige Reizstoffe. *Dermatologische Wochenschrift* 126:753 - 763.
- Inal ME, Kanbak G and Sunal E. 2001. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging. *Clin Chim Acta* 305:75-80.
- Irwin CEj and Shafer M-A. 1999. Gesundheitliche Probleme in der Adoleszenz. In: A.S. F, editor. *Harrison Innere Medizin: Übersetzung der 14. Auflage*. London; Frankfurt a.M. p 38-46.
- Jones CR, Arai T and Rapoport SI. 1997. Evidence for the involvement of docosahexaenoic acid in cholinergic stimulated signal transduction at the synapse. *Neurochem Res* 22:663-670.
- Jungnickel PW, Maloley PA, Vander Tuin EL, Peddicord TE and Campbell JR. 1997. Effect of two aspirin pretreatment regimens on niacin-induced cutaneous reactions. *J Gen Intern Med* 12:591-596.
- Kalofoutis A, Lekakis J and Koutselinis A. 1980. Effects of delta 9-THC on human platelet phospholipids. *Pharmacol Biochem Behav* 12:697-699.
- Kaufmann WE, Worley PF, Pegg J, Bremer M and Isakson P. 1996. COX-2, a synaptically induced enzyme, is expressed by excitatory neurons at postsynaptic sites in rat cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:2317-2321.
- Keshavan MS, Anderson S and Pettegrew JW. 1994. Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J Psychiatr Res* 28:239-265.
- Keshavan MS, Pettegrew JW, Panchalingam KS, Kaplan D and Bozik E. 1991. Phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy detects altered brain metabolism before onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 48:1112-1113.
- Keshavan MS, Stanley JA, Montrose DM, Minshew NJ and Pettegrew JW. 2003. Prefrontal membrane phospholipid metabolism of child and adolescent offspring at risk for schizophrenia or schizoaffective disorder: an in vivo (31)P MRS study. *Mol Psychiatry* 8:316-323.
- Khan MM, Evans DR, Gunna V, Scheffer RE, Parikh VV and Mahadik SP. 2002. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr Res* 58:1-10.
- Klemm S, Gerhard UJ and Blanz B. 2001b. Schizophrenierisiko und Bildgebung zum zerebralen Membranmetabolismus. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 29:50-58.
- Klemm S, Grunwald S, Smesny S, Gerhard UJ and Blanz B. 2002. Niacin Skin Response in Persons with a Genetic Risk for Schizophrenia. *Am J Med Genet* 114:Abstract Book Addendum p.2.
- Klemm S, Rzanny R, Riehemann S, Volz HP, Schmidt B, Gerhard UJ, Filz C, Schonberg A, Mentzel HJ, Kaiser WA and Blanz B. 2001. Cerebral phosphate metabolism in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158:958-960.

- Klemm S, Rzanny R, Riehemann S, Volz HP, Schmidt B, Gerhard UJ, Filz C, Schonberg A, Mentzel HJ, Kaiser WA and Blanz B. 2001a. Cerebral phosphate metabolism in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158:958-960.
- Könnecke R, Hafner H, Maurer K, Löffler W and an der Heiden W. 2000. Main risk factors for schizophrenia: increased familial loading and pre- and peri-natal complications antagonize the protective effect of oestrogen in women. *Schizophr Res* 44:81-93.
- Kraepelin E. 1896. Dementia Praecox. In: *Psychiatrie*, 5. Auflage. Leipzig: Barth. p 426 - 441.
- Kuo CF, Cheng S and Burgess JR. 1995. Deficiency of vitamin E and selenium enhances calcium-independent phospholipase A2 activity in rat lung and liver. *J Nutr* 125:1419-1429.
- Lasch J, Willhardt I, Kinder D, Sauer H and Smesny S. 2003. Fluorometric assays of phospholipase A2 activity with three different substrates in biological samples of patients with schizophrenia. *Clin Chem Lab Med* 41:908-914.
- Laugharne JD, Mellor JE and Peet M. 1996. Fatty acids and schizophrenia. *Lipids* 31 Suppl:S163-165.
- Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, Abukmeil SS, Byrne M, Hodges A, Rimmington JE, Best JJ, Owens DG and Johnstone EC. 1999. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 353:30-33.
- Lay B, Blanz B, Hartmann M and Schmidt MH. 2000. The psychosocial outcome of adolescent-onset schizophrenia: a 12-year followup. *Schizophr Bull* 26:801-816.
- Lee KH and Williams LM. 2000. Eye movement dysfunction as a biological marker of risk for schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 34 Suppl:S91-100.
- Leichsenring M, Kochsiek U and Paul K. 1995. (n-6)-Fatty acids in plasma lipids of children with atopic bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 6:209-212.
- Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ, Bhopatkar MY, Faraci FM, Malinow MR and Heistad DD. 1996. Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 98:24-29.
- Levine J, Stahl Z, Sela BA, Gavendo S, Ruderman V and Belmaker RH. 2002. Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:1790-1792.
- Li Z, Barrios V, Buchholz JN, Glenn TC and Duckles SP. 1994. Chronic nicotine administration does not affect peripheral vascular reactivity in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 271:1135-1142.
- Lieberman JA. 1999. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry* 46:729-739.
- Liebold K, Fassler D, Schmidt WD, Kuhn T and Wollina U. 2000. In vivo spectroscopy in dermatology: methods and new fields of application. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 14:1-4.
- Lim SYaS, H. 2000. Effect of dietary docosahexaenoic acid and phosphatidylcholine on maze behaviour and fatty acid composition of plasma and brain lipids in mice. *Int J Vitam Nutr Res* 70:251-259.
- Löffler G. 1998. Oxidativer Stress. In: Löffler G, Petrides PE, editors. *Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin (u.a.): Springer. p 512-515.
- Lorenzen A, Stannek C, Burmeister A, Kalvinsh I and Schwabe U. 2002. G protein-coupled receptor for nicotinic acid in mouse macrophages. *Biochem Pharmacol* 64:645-648.
- Lüllmann H, Mohr K and Wehling M. 1999a. Glucocorticoide. In: *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen*. Stuttgart; New York: Thieme. p 351-357.
- Lüllmann H, Mohr K and Wehling M. 1999b. NO-Donatoren. In: *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen*. Stuttgart; New York: Thieme. p 112-113.
- Luna B and Sweeney JA. 2001. Studies of brain and cognitive maturation through childhood and adolescence: a strategy for testing neurodevelopmental hypotheses. *Schizophr Bull* 27:443-455.



- Lundbaek JA and Andersen OS. 1994. Lysophospholipids modulate channel function by altering the mechanical properties of lipid bilayers. *J Gen Physiol* 104:645-673.
- Mahadik SP, Evans D and Lal H. 2001. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25:463-493.
- Mahadik SP, Mukherjee S, Scheffer R, Correnti EE and Mahadik JS. 1998. Elevated plasma lipid peroxides at the onset of nonaffective psychosis. *Biol Psychiatry* 43:674-679.
- Mahadik SP and Scheffer RE. 1996. Oxidative injury and potential use of antioxidants in schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 55:45-54.
- Maier W. 1999. Discussion: Current Status of the Search for Genes Accounting for Schizophrenia. In: Gattaz WF, Hafner AW, editors. *Search for the Causes of Schizophrenia, Vol.4 Balance of the Century*. Darmstadt; Berlin: Steinkopff; Springer. p 215-218.
- Maier W, Lichtermann D, Rietschel M, Held T, Falkai P, Wagner M and Schwab S. 1999. Genetik schizophrener Störungen: Neuere Konzepte und Befunde. *Nervenarzt* 70:955-969.
- Makrides M, Neumann MA, Byard RW, Simmer K and Gibson RA. 1994. Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr* 60:189-194.
- Malhi GS, Valenzuela M, Wen W and Sachdev P. 2002. Magnetic resonance spectroscopy and its applications in psychiatry. *Aust N Z J Psychiatry* 36:31-43.
- Manku MS, Horrobin DF, Morse N, Kyte V, Jenkins K, Wright S and Burton JL. 1982. Reduced levels of prostaglandin precursors in the blood of atopic patients: defective delta-6-desaturase function as a biochemical basis for atopy. *Prostaglandins Leukot Med* 9:615-628.
- McCredie RJ, McCrohon JA, Turner L, Griffiths KA, Handelsman DJ and Celermajer DS. 1998. Vascular reactivity is impaired in genetic females taking high-dose androgens. *J Am Coll Cardiol* 32:1331-1335.
- Mellor JE, Laugharne JD and Peet M. 1995. Schizophrenic symptoms and dietary intake of n-3 fatty acids. *Schizophr Res* 18:85-86.
- Messamore E, Hoffman WF and Janowsky A. 2003. The niacin skin flush abnormality in schizophrenia: a quantitative dose-response study. *Schizophr Res* 62:251-258.
- Michie PT, Kent A, Stienstra R, Castine R, Johnston J, Dedman K, Wichmann H, Box J, Rock D, Rutherford E and Jablensky A. 2000. Phenotypic markers as risk factors in schizophrenia: neurocognitive functions. *Aust N Z J Psychiatry* 34 Suppl:S74-85.
- Miller B, Sarantis M, Traynelis SF and Attwell D. 1992. Potentiation of NMDA receptor currents by arachidonic acid. *Nature* 355:722-725.
- Möller H-J. 1995. Schizophrenie. In: Möller H-J, Laux G, Deister A, editors. *Psychiatrie*. Stuttgart: Hippokrates-Verl. p 127-152.
- Morrow JD, Awad JA, Oates JA and Roberts LJ, 2nd. 1992. Identification of skin as a major site of prostaglandin D2 release following oral administration of niacin in humans. *J Invest Dermatol* 98:812-815.
- Morrow JD, Parsons WG, 3rd and Roberts LJ, 2nd. 1989. Release of markedly increased quantities of prostaglandin D2 in vivo in humans following the administration of nicotinic acid. *Prostaglandins* 38:263-274.
- Mukerjee S, Mahadik SP, Scheffer R, Correnti EE and Kelkar H. 1996. Impaired antioxidant defense at the onset of psychosis. *Schizophr Res* 19:19-26.
- Murray RM and Lewis SW. 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)* 295:681-682.
- Nedergaard OA and Schrold J. 1977. The mechanism of action of nicotine on vascular adrenergic neuroeffector transmission. *Eur J Pharmacol* 42:315-329.
- Negre-Aminou P, Nemenoff RA, Wood MR, de la Houssaye BA and Pfenninger KH. 1996. Characterization of phospholipase A2 activity enriched in the nerve growth cone. *J Neurochem* 67:2599-2608.

- Nikolov I, Poriazova N, Milev R, Toncheva D and Kirov G. 2002. Niacin Flush Skin Test in Parent-Offspring Trios Affected with Schizophrenia. *Am J Med Genet* 114.
- Noponen M, Sanfilippo M, Samanich K, Ryer H, Ko G, Angrist B, Wolkin A, Duncan E and Rotrosen J. 1993. Elevated PLA2 activity in schizophrenics and other psychiatric patients. *Biol Psychiatry* 34:641-649.
- Olney JW and Farber NB. 1995. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52:998-1007.
- Peet M, Laugharne J, Rangarajan N, Horrobin D and Reynolds G. 1995. Depleted red cell membrane essential fatty acids in drug-treated schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 29:227-232.
- Peet M, Laugharne JD, Mellor J and Ramchand CN. 1996. Essential fatty acid deficiency in erythrocyte membranes from chronic schizophrenic patients, and the clinical effects of dietary supplementation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 55:71-75.
- Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K, Strychor S, Kaplan DB, Tretta MG and Allen M. 1991. Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naïve schizophrenics. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 48:563-568.
- Phillips M, Cataneo RN, Greenberg J, Gunawardena R, Naidu A and Rahbari-Oskoui F. 2000. Effect of age on the breath methylated alkane contour, a display of apparent new markers of oxidative stress. *J Lab Clin Med* 136:243-249.
- Reddy R, Sahebarao MP, Mukherjee S and Murthy JN. 1991. Enzymes of the antioxidant defense system in chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 30:409-412.
- Reddy RD and Yao JK. 1996. Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 55:33-43.
- Reinberg AE, Soudant E, Koulbanis C, Bazin R, Nicolai A, Mechkouri M and Touitou Y. 1995. Circadian dosing time dependency in the forearm skin penetration of methyl and hexyl nicotinate. *Life Sci* 57:1507-1513.
- Riehemann S, Volz HP, Smesny S, Hubner G, Wenda B, Rossger G and Sauer H. 2000. [Phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia research. Pathophysiology of cerebral metabolism of high-energy phosphate and membrane phospholipids]. *Nervenarzt* 71:354-363.
- Riemann S. 2001. Entwicklung eines Meß- und Auswerteverfahrens zur quantitativen Erfassung Niacin-induzierter Hautrötungen mittels optischer Reflexionsspektroskopie. In: Fachbereich Medizintechnik, Klinik für Psychiatrie. Jena: Fachhochschule, Friedrich-Schiller-Universität.
- Rocklin RE, Thistle L, Gallant L, Manku MS and Horrobin D. 1986. Altered arachidonic acid content in polymorphonuclear and mononuclear cells from patients with allergic rhinitis and/or asthma. *Lipids* 21:17-20.
- Roskos KV, Bircher AJ, Maibach HI and Guy RH. 1990. Pharmacodynamic measurements of methyl nicotinate percutaneous absorption: the effect of aging on microcirculation. *Br J Dermatol* 122:165-171.
- Ross BM, Hudson C, Erlich J, Warsh JJ and Kish SJ. 1997. Increased phospholipid breakdown in schizophrenia. Evidence for the involvement of a calcium-independent phospholipase A2. *Arch Gen Psychiatry* 54:487-494.
- Ruzicka T, Simmet T, Peskar BA and Ring J. 1986. Skin levels of arachidonic acid-derived inflammatory mediators and histamine in atopic dermatitis and psoriasis. *J Invest Dermatol* 86:105-108.
- Rybakowski J and Weterle R. 1991. Niacin test in schizophrenia and affective illness. *Biol Psychiatry* 29:834-836.
- Rzanny R, Klemm S, Reichenbach JR, Pfeleiderer SO, Schmidt B, Volz HP, Blanz B and Kaiser WA. 2003. 31P-MR spectroscopy in children and adolescents with a familial risk of schizophrenia. *Eur Radiol* 13:763-770.

- Sachs L. 1992. Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden. Berlin (u.a.): Springer.
- Salem N, Jr., Litman B, Kim HY and Gawrisch K. 2001. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids* 36:945-959.
- Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE and Day R. 1986. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol Med* 16:909-928.
- Schäfer L and Kragballe K. 1991. Abnormalities in epidermal lipid metabolism in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 96:10-15.
- Selemon LD, Rajkowska G and Goldman-Rakic PS. 1995. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry* 52:805-818; discussion 819-820.
- Shah SH, Vankar GK, Peet M and Ramchand CN. 2000. Unmedicated schizophrenic patients have a reduced skin flush in response to topical niacin. *Schizophr Res* 43:163-164.
- Smalheiser NR, Dissanayake S and Kapil A. 1996. Rapid regulation of neurite outgrowth and retraction by phospholipase A2-derived arachidonic acid and its metabolites. *Brain Res* 721:39-48.
- Smesny S, Berger G, Rosburg T, Riemann S, Riehemann S, McGorry P and Sauer H. 2003. Potential use of the topical niacin skin test in early psychosis-a combined approach using optical reflection spectroscopy and a descriptive rating scale. *J Psychiatr Res* 37:237-247.
- Smesny S, Riemann S, Riehemann S, Bellemann ME and Sauer H. 2001a. Quantitative Messung induzierter Hautrötungen durch optische Reflexionsspektroskopie - Methodik und klinische Anwendung. *Biomed Tech (Berl)* 46:280-286.
- Smesny S, Riemann S, Riehemann S, Sommer M, Baur K, Rudolph N, Bellemann ME and Sauer H. 2001b. Interactions between Cannabis consumption, phospholipid metabolism and schizophrenic symptoms - Preliminary results of an optical reflection Niacin-Patch-Test Investigation. *World J Biol Psychiatry* 2S1:282S.
- Smesny S, Rosburg T, Klemm S and Sauer H. 2004. Influence of age and gender on topical niacin skin response - relevant for the interpretation of clinical skin test results ? *J Psychiatr Res*; zur Veröffentlichung akzeptiert.
- Smesny S, Volz HP, Riehemann S and Sauer H. 2000. Störungen im Phospholipidmetabolismus als mögliche pathogenetische Faktoren der Schizophrenie - Zusammenfassung aktueller Befunde und kritische Würdigung. *Fortschr Neurol Psychiatr* 68:301-312.
- Smythies. 1998. Recent Advances in the Neurobiology of Schizophrenia. *German J Psychiatry* 1:24-40.
- Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Hoogendoorn ML, Jellema K and Kahn RS. 2000. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Am J Psychiatry* 157:416-421.
- Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, Carr TJ, Rylett RJ, Malla A and Thompson RT. 1995. An in vivo study of the prefrontal cortex of schizophrenic patients at different stages of illness via phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 52:399-406.
- Steinhausen H-C. 2000. Schizophrene Psychosen. In: Steinhausen H-C, editor. *Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen*. München Jena. p 63 - 68.
- Stevens JR. 1999. Neuropathologies of Schizophrenia. In: Gattaz WF, Häfner H, editors. *Search for the Causes of Schizophrenia, Vol.4 Balance of the Century*. Darmstadt; Berlin: Steinkopff; Springer. p 221-234.
- Sun GY and Sun Y. 1972. Phospholipids and acyl groups of synaptosomal and myelin membranes isolated from the cerebral cortex of squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Biochim Biophys Acta* 280:306-315.
- Susser E, Brown AS, Klonowski E, Allen RH and Lindenbaum J. 1998. Schizophrenia and impaired homocysteine metabolism: a possible association. *Biol Psychiatry* 44:141-143.

- Tavares H, Yacubian J, Talib LL, Barbosa NR and Gattaz WF. 2003. Increased phospholipase A2 activity in schizophrenia with absent response to niacin. *Schizophr Res* 61:1-6.
- Tölle R. 1999. Schizophrenie. In: *Psychiatrie*. Berlin u.a.: Springer. p 191- 230.
- Turenne SD, Seeman M and Ross BM. 2001. An animal model of nicotinic-acid-induced vasodilation: effect of haloperidol, caffeine and nicotine upon nicotinic acid response. *Schizophr Res* 50:191-197.
- Uauy R, Hoffman DR, Peirano P, Birch DG and Birch EE. 2001. Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids* 36:885-895.
- Uehara M and Ofuji S. 1977. Abnormal vascular reactions in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 113:627-629.
- Urade Y, Ujihara M, Horiguchi Y, Ikai K and Hayaishi O. 1989. The major source of endogenous prostaglandin D2 production is likely antigen-presenting cells. Localization of glutathione-requiring prostaglandin D synthetase in histiocytes, dendritic, and Kupffer cells in various rat tissues. *J Immunol* 143:2982-2989.
- Uter W, Schwanitz HJ, Pfahlberg A and Gefeller O. 2001. Atopic signs and symptoms: assessing the 'atopy score' concept. *Dermatology* 202:4-8.
- Vaddadi KS, Gilleard CJ, Mindham RH and Butler R. 1986. A controlled trial of prostaglandin E1 precursor in chronic neuroleptic resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 88:362-367.
- Vance DE. 1999. Eikosanoide wirken lokal als Gewebshormone. In: Zubay GL, editor. *Biochemie*. London; Frankfurt a.M. (u.a.): McGraw-Hill Internat.
- Velakoulis D, Wood SJ, McGorry PD and Pantelis C. 2000. Evidence for progression of brain structural abnormalities in schizophrenia: beyond the neurodevelopmental model. *Aust N Z J Psychiatry* 34 Suppl:S113-126.
- Volterra A, Trotti D and Racagni G. 1994. Glutamate uptake is inhibited by arachidonic acid and oxygen radicals via two distinct and additive mechanisms. *Mol Pharmacol* 46:986-992.
- Volz HP, Rzanny R, Rossger G, Hubner G, Kreitschmann-Andermahr I, Kaiser WA and Sauer H. 1998. 31Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the dorsolateral prefrontal region in schizophrenics--a study including 50 patients and 36 controls. *Biol Psychiatry* 44:399-404.
- Waldo MC. 1999. Co-distribution of sensory gating and impaired niacin flush response in the parents of schizophrenics. *Schizophr Res* 40:49-53.
- Waldo MC, Adler LE, Leonard S, Olincy A, Ross RG, Harris JG and Freedman R. 2000. Familial transmission of risk factors in the first-degree relatives of schizophrenic people. *Biol Psychiatry* 47:231-239.
- Walker NP, Fox HC and Whalley LJ. 1999. Lipids and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 174:101-104.
- Ward P, Maclean R and Roberts S. 2001. Neuroleptics and the niacin skin response. *World Journal of Biological Psychiatry* 2:Abstract: P021-066.
- Ward PE. 2000. Potential diagnostic aids for abnormal fatty acid metabolism in a range of neurodevelopmental disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 63:65-68.
- Ward PE, Sutherland J, Glen EM and Glen AI. 1998. Niacin skin flush in schizophrenia: a preliminary report. *Schizophr Res* 29:269-274.
- Weinberger DR. 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44:660-669.
- Wilkin JK, Fortner G, Reinhardt LA, Flowers OV, Kilpatrick SJ and Streeter WC. 1985. Prostaglandins and nicotine-provoked increase in cutaneous blood flow. *Clin Pharmacol Ther* 38:273-277.
- Wilson DW and Douglass AB. 1986. Niacin skin flush is not diagnostic of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 21:974-977.
- Woods BT. 1998. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry* 155:1661-1670.

- Xing G, Chavko M, Zhang LX, Yang S and Post RM. 2002. Decreased calcium-dependent constitutive nitric oxide synthase (cNOS) activity in prefrontal cortex in schizophrenia and depression. *Schizophr Res* 58:21-30.
- Yao J, Stanley JA, Reddy RD, Keshavan MS and Pettegrew JW. 2002. Correlations between peripheral polyunsaturated fatty acid content and in vivo membrane phospholipid metabolites. *Biol Psychiatry* 52:823-830.
- Yao JK, Leonard S and Reddy RD. 2000. Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. *Schizophr Res* 42:7-17.
- Yao JK and Reddy RD. 2002. Membrane pathology in schizophrenia: implication for arachidonic Acid signaling. *ScientificWorld Journal* 2:1922-1936.
- Yao JK, Reddy RD and van Kammen DP. 2001. Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs* 15:287-310.
- Yao JK, van Kammen DP and Welker JA. 1994. Red blood cell membrane dynamics in schizophrenia. II. Fatty acid composition. *Schizophr Res* 13:217-226.
- Zimmer L, Delion-Vancassel S, Durand G, Guilloteau D, Bodard S, Besnard JC and Chalon S. 2000. Modification of dopamine neurotransmission in the nucleus accumbens of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 41:32-40.
- Zubin J and Spring B. 1977. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 86:103-126.

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1** Multifaktorielle Ätiopathogenese der Schizophrenie / Vulnerabilitäts-Stress-Modell (modifiziert nach Möller, 1995)
- Abb. 2** Vulnerabilitäts-Stress-Modell
- Abb. 3** Struktur der Phospholipide und Angriffspunkt der Phospholipase A<sub>2</sub>
- Abb. 4** Synthesewege der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (FS)
- Abb. 5** Struktur- und Summenformel von Nicotinsäure und Nicotinsäureamid
- Abb. 6** Signaltransduktion bei der niacininduzierten Vasodilatation nach Ward et al. (2001)
- Abb. 7** Syntheseweg des PGD<sub>2</sub> mit beteiligten Enzymen
- Abb. 8** Hydrolytische Reaktion des Nicotinsäureesters mit H<sub>2</sub>O
- Abb. 9** Aufbau des Reflexionsspektrometers „spectro-pen®“
- Abb. 10** Applikation der Niacinlösung mittels Epikutantestpflaster bei einer Kontrollprobandin sowie Hautreaktion und Messung nach 9 Minuten
- Abb. 11** Quantifizierung der Hautrötung durch Anpassung des HbO<sub>2</sub> – Doppelpeaks
- Abb. 12** Rötungsmittelwerte der Gesamtstichprobe bei einzelnen Konzentrationen und Messzeitpunkten
- Abb. 13** Mittlere Rötungswerte der Geschlechter in der Gesamtstichprobe
- Abb. 14** Mittlere Rötungswerte der Geschlechter in der Risikogruppe
- Abb. 15** Mittlere Rötungswerte der Geschlechter in der Kontrollgruppe
- Abb. 16** Streudiagramm der Rötungswerte in Abhängigkeit vom Probandenalter für den Messpunkt 0,001 M / 15 min.
- Abb. 17** Rötungsmittelwerte der Risiko- und Kontrollprobanden in der Gesamtstichprobe
- Abb. 18** Mittlere Rötungswerte der männl. Risiko- und Kontrollprobanden
- Abb. 19** Streudiagramm der Rötungswerte männl. Probanden am Messpunkt 0,1 M / 6 min.
- Abb. 20** Mittlere Rötungswerte der weibl. Risiko- und Kontrollprobanden
- Abb. 21** Streudiagramm der Rötungswerte weibl. Probanden am Messpunkt 0,001 / 15 min.
- Abb. 22** Mittlere Rötungswerte der nach dem Alter differenzierten weibl. Risiko- und Kontrollprobanden bei der Niacinkonzentration 0,001 M
- Abb. 23** Rötungsmittelwerte der >16-jährigen männl. Probanden
- Abb. 24** Zeitlicher Verlauf der Messwerte in Abhängigkeit von Blutflusszunahme und Ödembildung
- Abb. 25** Schematische Darstellung des Alterseinflusses auf die Niacinsensitivität in Risiko- und Kontrollgruppe und dessen Effekt auf die Ausprägung des Gruppenunterschieds bei den männlichen Probanden

## Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1</b>	Gruppengrößen und Durchschnittsalter $\pm$ Standardabweichung (SD)
<b>Tab. 2</b>	Nikotin- und Cannabiskonsum in den Untersuchungsgruppen getrennt nach Geschlecht
<b>Tab. 3</b>	Geschlechtervergleich in der Gesamtstichprobe
<b>Tab. 4</b>	Geschlechtervergleich in der Risikogruppe
<b>Tab. 5</b>	Geschlechtervergleich in der Kontrollgruppe
<b>Tab. 6</b>	Rangkorrelation der Rötungswerte mit dem Faktor <i>Alter</i> in der Kontrollgruppe
<b>Tab. 7</b>	Rangkorrelation der Rötungswerte mit dem Faktor <i>Alter</i> in der Risikogruppe
<b>Tab. 8</b>	Gruppenvergleich in der Gesamtstichprobe
<b>Tab. 9</b>	Gruppenvergleich bei männl. Probanden
<b>Tab. 10</b>	Gruppenvergleich bei weibl. Probanden
<b>Tab. 11</b>	Altersmittelwerte mit Standardabweichung für den altersdifferenzierten Gruppenvergleich
<b>Tab. 12</b>	Gruppenvergleich bei männl. Probanden $\leq 16$ Jahre

## Anhang

### Lebenslauf

#### **Persönliche Daten**

Name: Sebastian Wilhelm Grunwald  
Geburtsdatum: 06.03.1976  
Geburtsort: Göttingen  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch

#### **Schulbildung**

1982 – 1986 Grundschole am Sandberge, Hannover  
1986 – 1988 Orientierungsstufe im Schulzentrum Bemerode, Hannover  
1988 – 1995 Schillerschule Hannover  
15.05.1995 Abitur (Note 2,2)

#### **Zivildienst**

1996 – 1997 Pfleger Neurochirurgie, Medizinische-Hochschule-Hannover

#### **Hochschulausbildung**

WS 1995 Magisterstudium an der Universität Hannover: Soziologie,  
Politikwissenschaft und Geschichte  
SS 1997 Magisterstudium an der Georgia-Augusta-Universität Göttingen:  
Politikwissenschaft und Volkswirtschaftslehre  
Seit Oktober 1997 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität  
Jena  
seit April 2003 Praktisches Jahr:  
Innere Medizin, Interlaken, Schweiz  
Neurologie, „Hans-Berger-Klinik“, Jena  
Chirurgie, Sophien- und Hufelandklinik, Weimar

#### **Studienbegleitende Tätigkeiten**

1998 – 2000 Pflegehelfer und Nachtwache am Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Mai – August 2001 Kursleiter „Anatomie“, Institut für Wirtschaftskommunikation, Erfurt

Jena, den 19. Januar 2004



### Danksagung

Zunächst danke ich Herrn Professor Dr. med. Blanz, Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die freundliche Überlassung des Themas und für die konstruktive Kritik im Doktorandenseminar und persönlichem Gespräch.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Silke Klemm und Herrn Dr. Stefan Smesny. Beide haben, jeweils auf Ihre ganz eigene Art und Weise, durch Ihre ausgezeichnete Betreuung wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern Annelie und Friedhelm Grunwald sowie Uschi Wischer-Grunwald danken. Neben der Hilfe bei den Korrekturen haben sie den gesamten Entstehungsprozess dieser Arbeit mit großem Interesse verfolgt und standen mir mit ihren Ratschlägen, ihrer Kritik und ihrer liebevollen Unterstützung immer zur Seite.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Frau Dr. Silke Klemm, Herr Dr. Stefan Smesny, Frau Dr. Annelie Grunwald, Herr Dr. Friedhelm Grunwald, Frau Anita Thomas

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 19. Januar 2004

Sebastian Grunwald